CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

N° 37

DU

CHLORHYDRATE DE COCAÏNE

AU POINT DE VUE

DE SES ACTIONS PHYSIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de médecine de Montpellier

LE 1er AOUT 1885

PAR

VICTOR PRADAL

Né à Agel (Hérault)

PRÉPARATEUR DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE

MÉDAILLE D'ARGENT

(Toulon, épidémie cholérique 1884)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI

(HAMELIN FRÈRES)

1885

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. CASTAN..... DOYEN
GRASSET..... } ASSESSEURS
LANNEGRACE.. ..... }

PROFESSEURS :

Clinique médicale	MM. DUPRÉ (✲ C. ✲).
Anatomie	BENOIT (O. ✲ ✲).
Clinique médicale	COMBAL (✲ ✲).
Clinique des maladies mentales et nerveuses..	CAVALIER (✲).
Physique médicale	MOITESSIER (✲).
Anatomie pathologique et histologie	ESTOR.
Médecine légale et toxicologie.....	JAUMES.
Clinique chirurgicale	DUBRUEIL (✲).
Chimie médicale et pharmacie.	ENGEL.
Hygiène	BERTIN-SANS.
Pathologie interne	CASTAN.
Thérapeutique et matière médicale.....	GRASSET.
Botanique et histoire naturelle médicale.	PLANCHON (✲✲).
Physiologie	LANNEGRACE.
Clinique obstétricale et gynécologique...	L. DUMAS.
Clinique chirurgicale. Chargé du cours..	SERRE.
Opérations et appareils. id. ..	CHALOT.
Pathologie externe.....	N.

MARTINS (O. ✲), COURTY (✲), I. DUMAS (✲), Profess. honor.

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUES ANNEXES :

Clinique des maladies des enfants	MM. BATLLE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	GAYRAUD.
Clinique des maladies des vieillards.....	HAMELIN (✲).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. JACQUEMET	MM. MAIRET	MM. TÉDENAT
GRYNFELTT	CHALOT	BLAISE
DE GIRARD	BIMAR	BAUMEL
SERRE	MOSSÉ (✲)	VILLE
CARRIEU	REGIMBEAU (✲)	GRANEL

M. F.-J. BLAISE, *secrétaire*.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. GRASSET, *président ;*
COMBAL, professeur ;
MAIRET, agrégé ;
CARRIEU, agrégé.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qu lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MES PARENTS

V. PRADAL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553210_0093

A MON PRÉSIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRASSET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTIN-SANS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COMBAL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUBRUEIL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ESTOR

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

V. PRADAL.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAISSO

A MES AMIS

V. PRADAL.

INTRODUCTION

En donnant pour titre à ma thèse *Contribution à l'étude du chlorhydrate de cocaïne*, j'indique par là le but que je me suis proposé dans ce travail. Faire l'histoire complète de ce médicament n'a jamais été dans ma pensée; j'ai voulu m'attacher plus particulièrement à l'étude des côtés encore obscurs de la question, et, subordonnant la théorie à l'expérimentation, je me suis efforcé de contrôler par des faits les principales idées émises jusqu'ici sur la cocaïne. — Pour rendre ce travail plus clair, je l'ai divisé en deux parties : *Physiologie*, *Thérapeutique*.

J'ai négligé à dessein tout ce qui concerne l'étude botanique et chimique du coca et de son alcaloïde; ce sont là des faits parfaitement définis aujourd'hui, et ils ont été reproduits si souvent dans les mêmes termes que je n'ai pas cru devoir en donner une nouvelle édition.

Dans la première partie, l'étude des antagonistes de la cocaïne est entièrement inédite, et le chapitre sur les fermentations est tout personnel.

Dans la deuxième partie, je me suis surtout arrêté à l'examen des actions de la cocaïne sur les muqueuses oculaire et uréthrale, et, si j'ai moins insisté sur les autres parties, c'est que je n'ai pu recueillir de faits analogues me permettant de contrôler ce qui a été écrit là-dessus. Dans ces cas, je me borne à donner un résumé rapide des faits, indiquant surtout le manuel opératoire des applications de cocaïne et les quantités nécessaires dans chaque région, pour obtenir de cet

alcaloïde les effets analgésiants. Toutes les expériences que je rapporte, je les ai vues ; toutes les observations que je cite, je les ai recueillies moi-même dans les hôpitaux.

Si mes lecteurs et mes juges trouvent quelque bien dans ce travail, je les prie instamment d'en reporter tout le mérite à mon excellent maître et président de thèse, M. le professeur Grasset. C'est à lui que je dois l'honneur de publier pour la première fois un grand nombre d'observations inédites, et je le prie d'agréer, avec mes remerciements les plus sincères, l'assurance de mon entier dévouement.

Je remercie également MM. les professeurs Combal et Dubrueil pour l'extrême obligeance avec laquelle ils ont mis leurs services de l'hôpital à ma disposition ; j'ai largement usé de leur bienveillante hospitalité, et le souvenir de leurs conseils, intimement lié à celui de leur bonté pour moi, demeurera longtemps dans mon esprit.

Que M. le professeur Estor me permette de lui adresser un témoignage particulier de ma profonde gratitude, pour l'empressement avec lequel il m'a autorisé à poursuivre dans son laboratoire les recherches sur la fermentation. Je ne puis oublier aussi qu'il y a un an, à pareille date, mes camarades et moi étions témoins de toute sa sollicitude et de tout son dévouement pour nous au milieu de l'épidémie qui désolait Toulon ; ce sont là des circonstances qu'on oublie difficilement, et je le prie, pour ma part, de recevoir l'expression de ma reconnaissance.

Je prie M. le professeur Bertin-Sans d'agréer l'hommage de ce travail, comme un faible témoignage de ma gratitude pour la bienveillance dont je suis tous les jours l'objet de sa part dans nos relations au laboratoire d'hygiène.

Que MM. Jeannel et Courrent, préparateurs des laboratoires de thérapeutique et d'anatomie pathologique, reçoivent aussi mes remerciements pour le précieux concours qu'ils m'ont prêté dans mes expériences.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

CHLORHYDRATE DE COCAÏNE

AU POINT DE VUE

DE SES ACTIONS PHYSIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

PREMIÈRE PARTIE

ACTIONS PHYSIOLOGIQUES

Pour rendre l'étude des actions physiologiques du chlorhydrate de cocaïne plus intéressante et plus claire, j'ai pensé qu'il était nécessaire de diviser ce sujet en chapitres distincts, renfermant chacun une idée principale qui en fût comme la caractéristique. C'est ainsi que j'étudierai les effets de la cocaïne : 1° chez le singe ; 2° chez le chien ; 3° sur la sensibilité ; 4° sur les fermentations. Si pour les deux premiers chapitres j'adopte cette division, un peu paradoxale au premier aspect, ce n'est pas que la cocaïne agisse d'une façon absolument différente chez le singe et chez le chien ; mais, en dehors des actions communes à ces deux catégories zoologiques, existent des différences très-manifestes sur lesquelles je dois insister. Chez le singe, l'action

dominante, c'est l'action excito-motrice convulsivante, décrite pour la première fois chez cet animal par M. le professeur Grasset.

Chez le chien, cette même action existe, mais à un degré inférieur, alors que les phénomènes du côté de la température revêtent au contraire une importance et une netteté très-remarquables. Voilà donc un agent thérapeutique possédant des propriétés excito-motrices et hyperthermiques variables chez des animaux appartenant à la même classe zoologique. Il y a là une sorte d'idiosyncrasie curieuse à noter, en vertu de laquelle, étant donnée une dose assez forte de cocaïne, chacun de ces animaux choisit pour réaliser sa crise un côté des actions de cet alcaloide. Et ce choix est assez complet pour qu'il soit difficile d'étudier l'hyperthermie en dehors du chien et les convulsions en dehors du singe. Je sais bien que Laborde, Arloing et d'autres, ont noté ces phénomènes d'excitation chez le chien, le lapin, etc. . . . ; mais ces faits, procédant d'une action excito-motrice unique et identique chez le chien et chez le singe, revêtent chez ce dernier un aspect extérieur particulier, toujours le même et beaucoup plus remarquable. La différence est encore plus grande si l'on considère l'action sur la température : toutes choses égales d'ailleurs, le chien et le singe sont influencés de la même manière ; mais, alors que chez le chien les résultats sont constamment les mêmes pour une égale dose de cocaïne, chez le singe, au contraire, deux expériences faites dans les mêmes conditions et sur le même animal ne sont plus comparables.

Au premier chapitre correspondra donc l'étude du pouvoir excito-moteur de la cocaïne; au second, l'étude de l'action sur la température.

Cette division me permettra encore d'étudier avec beaucoup plus d'intérêt l'action antagoniste ou synergique de certains agents, comme le chloral, l'éther, la morphine. . . . . Ces faits, inédits pour la plupart, seront ainsi mieux mis en lumière dans l'ensemble de cette étude.

CHAPITRE PREMIER

Action excito-motrice convulsivante

Les expériences faites sur le singe ont porté sur quatre de ces animaux. Toujours les résultats ont été comparables avec une même dose déterminée de cocaïne pour chaque animal. De telle sorte que, étant donnés le poids de l'animal et la dose de cocaïne injectée, on pouvait prévoir avec assez d'exactitude les phénomènes ultérieurs. L'étude de ces faits sera, je crois, mieux placée après le détail même des expériences. Aussi commencerai-je par l'exposé des observations.

Exp. I (*résumée*). *Singe A.* 2 *kilog.* 300. — Le 7 janvier, à 1 h. 16, on injecte au singe *A* 0,06 de chlorhydrate de cocaïne ; 6 minutes après, violente crise convulsive, dans laquelle l'animal tombe d'une table où il était placé. Mouvements cloniques : cris pendant 5 minutes environ. L'animal semble paralysé du train postérieur, et surtout de tout le côté gauche ; il mordille tout ce qui se trouve à sa portée. A 1 h. 36, les effets de la cocaïne commencent à disparaître.

Exp. II (*résumée*). *Singe A.* — 1 h. 6, injection hypodermique de 0,06 de chl. de cocaïne à 2 p. 100. 1 h. 12, quelques contractions dans les doigts de la patte postérieure droite ; il branle la tête, mâchonne et se lèche. 1 h. 13, il oscille sur lui-même et s'assied. 1 h. 14, brusquement crise et violente attaque de convulsions cloniques avec cris. Il tombe sur le dos. Après une pause d'un instant, les convulsions recommencent avec une extrême violence : l'animal tombe sur le côté gauche ; l'ensemble du corps est en flexion. 1 h. 17, l'animal cherche à se relever et ne peut y parvenir. Les deux membres postérieurs semblent paralysés ; mordille. 1 h. 25, revient peu à peu à son état normal.

Exp. III (*résumée*). *Singe B.* 4 *kilog.* 300. — Le 7 janvier, à 1 h. 45, injection hypodermique de 0,06 de chlorhydrate de cocaïne. 1 h. 48, il paraît inquiet.

1 h. 50, l'inquiétude augmente ; l'animal est assis et semble osciller. Une nouvelle injection de 0,04 cent. de cocaïne n'amène aucun phénomène nouveau.

Exp. IV (*résumée*). *Singe B.* — Le 9 janvier, chez ce même singe, on fait d'emblée une inj. hyp. de 0,12 cent. de chl. de cocaïne : inj. est faite à 1 h. 30. Peu après, l'animal est inquiet ; il s'agite, et enfin à 1 h. 45, 15 minutes après l'injection, violente attaque de convulsions cloniques d'une durée de 2 minutes. Il se relève le poil hérissé ; chez lui, c'est la peur qui domine ; cherche à fuir, ne mord pas. Il n'y a eu qu'une seule attaque, et à 2 h. il devient plus calme et revient peu à peu à l'état normal.

Exp. V (*résumée*). *Singe B.* — Le 29 janvier, nouvelle expérience chez le même singe *B.* 1 h. 25, injection de 0,12 cent. de chl. de cocaïne à 2 p. 100 ; 1 h. 28, inquiet, agité ; 1 h. 34, attaque épileptiforme très-violente, toujours clonique, dure 2 minutes ; 1 h. 42, nouvelle crise provoquée par l'introduction d'un thermomètre dans le rectum : série de décharges cloniques pendant 3 minutes. Le train postérieur se paralyse. Enfin tout rentre dans l'ordre, comme dans les expériences précédentes.

Exp. VI (*résumée*). *Singe A.* — 1 h. 5, injection hypod. de 0,04 centigr. de chlorydrate de cocaïne ; 8 minutes après, crise convulsive en tout semblable aux précédentes, mais d'une durée moindre.

Deux exp. sont encore faites sur le singe *B* : dans l'une on injecte 0,12 centigr. de cocaïne et la crise se produit ; dans une autre, 0,06 centigr. seulement ayant été injectés, l'animal est agité, inquiet, mais n'a pas d'attaques.

Pour confirmer ces résultats, nous avons répété ces mêmes expériences chez deux autres singes nouvellement arrivés dans le laboratoire, et qui n'avaient encore servi à aucune recherche.

Exp. VII (*inédite*). *Singe C.* 1 *kilog.* 700. — Le 29 juin, à 2 h. 1, injection hypodermique de 0,04 centigr. de chlor. de cocaïne. 2 h. 12, brusquement sans prodromes bien marqués, survient une crise épileptiforme des plus violentes : l'animal est agité par des secousses rapides et généralisées ; il pousse des cris. 2 h. 19, cherche à se relever sans y parvenir ; parésie, sinon paralysie complète du train postérieur. 2 h. 26, se relève sur ses mains de devant, puis retombe par suite d'une nouvelle crise. 2 h. 28, se relève sur ses quatre pattes, fait quelques bonds pour fuir : faiblesse du train postérieur ; regarde d'un air étonné autour de lui, mord les objets qu'on lui présente ; il se remet peu à peu, et, à 5 h. il est complétement revenu à son état normal.

Exp. VIII (*inédite*). *Singe D.* 1 *kilog.* 400. — Le même jour 29 juin, injection

hyp. de 0,04 de chl. de cocaïne ; il s'est perdu quelques gouttes de liquide. L'animal est en proie à une vive agitation : il va et vient ; ses membres semblent se raidir ; bondit et tombe à plusieurs reprises. 5 minutes après l'injection, à 2 h. 6, survient brusquement la crise clonique déjà décrite : l'animal pousse des cris, est agité par des secousses épileptiformes d'une violence extrême ; les mâchoires ouvertes sont le siége de contractures très-intenses. 2 h. 8, nouvelle crise. 2 h. 16, les secousses sont plus rares et moins intenses. 2 h. 29, il se relève et s'assied sur son train postérieur un peu engourdi, regarde autour de lui avec un air étonné des plus curieux ; peu à peu les effets de la cocaïne se dissipent, et à 5 h. il est revenu complétement à son état normal.

De ces dix expériences ressortent plusieurs faits que je vais étudier.

Et, tout d'abord, en quoi consiste cette crise qui forme le point capital de ces observations ?

Quelques instants après l'injection de cocaïne, l'animal s'agite, mâchonne ; ses mains cherchent à saisir les objets environnants comme pour s'appuyer ; ses regards se portent partout avec inquiétude sans se fixer nulle part. Puis, pendant un instant très-court, quelques secondes, l'animal reste immobile. Tout à coup il tombe brusquement sur le sol en poussant des cris ; le corps, tout entier en proie à de violentes convulsions, offre un spectacle particulier : les quatre membres, contracturés dans une demi-flexion, sont parcourus par une série de secousses rapides semblables aux secousses galvaniques. Les mouvements, peu étendus mais très-rapides, et se reproduisant par séries successives, les doigts fortement fléchis, la bouche contracturée, rappellent d'une façon frappante les attaques d'épilepsie.

L'hystérie avec ses mouvements cloniques, le strychnisme avec ses contractures, se retrouvent aussi dans ce tableau. La crise terminée, une excitation quelconque suffit à la reproduire ; mais le plus souvent cette crise provoquée est moins bruyante et moins longue que la première. On dirait que l'organisme, et en particulier le système nerveux, épuisé par les décharges antérieures si violentes, ne peut plus réagir. Au bout d'un certain temps, l'animal cherche à se relever, mais ses membres postérieurs paralysés ne lui permettent pas de se tenir debout.

Enfin, après plusieurs efforts, la paralysie disparaissant peu à peu, l'animal finit par s'asseoir et quelquefois alors cherche à mordre ; mais ce n'est pas là un fait constant. Ce qui est plus particulier à cette période, c'est l'air étonné du sujet, et, dans un cas notamment, l'aspect du singe *D* était des plus curieux.

Peu à peu tout rentre dans l'ordre, et au bout de quelques heures il ne reste plus trace de la crise antérieure. Telle est, reproduite aussi fidèlement que possible dans ses traits principaux, la physionomie de ces crises, assez difficiles à décrire. Comme je l'ai déjà dit, c'est un mélange d'épilepsie, d'hystérie et de strychnisme, sans être une de ces attaques en particulier.

La durée de cette attaque est de 2 min. environ; elle peut être unique si on laisse l'animal à l'abri de toute excitation ; mais le plus souvent il se reproduit trois à quatre crises successives. Le temps qui s'écoule entre l'injection et l'attaque varie, comme limite extrême, entre 5 et 15 min. La dose de cocaïne nécessaire pour produire des phénomènes aussi violents est proportionnelle au poids de l'animal. Il faut environ 3 centigr. de cocaïne par kilog. de poids d'animal.

L'exposé de ces crises chez le singe est d'autant plus important, que ces attaques vont me servir de réactif physiologique pour étudier l'action antagoniste de certains agents. De ce que tel médicament empêche, respecte ou augmente la crise, je conclurai qu'il est antagoniste, indifférent ou synergique de la cocaïne.

CHLORAL ET COCAÏNE

Exp. IX. Singe A (*résumée*). — Le 21 janvier 1885, à 1 h. 11, injection rectale de 1 gr. d'hydrate de chloral au dixième; 1 h. 14, ivresse complète. 1 h. 17, injection hypodermique de 0,06 cent. de chlorhydrate de cocaïne à 2 p. 100. Jusqu'à 2 h. 50, il reste couché sur le côté droit et dort ; à ce moment, il commence à s'éveiller, et à 4 h. 25 il est revenu à son état normal, sans qu'aucune crise ait eu lieu.

Exp. X. Singe B (*résumée*). — De 1 h. 25 à 1 h. 54, on lui fait prendre en lavement 2 gr. 50 de chloral ; une petite partie du liquide se perd. A 1 h. 58, injec-

tion hypod. de 0,12 cent. de chlorhydrate de cocaïne ; 11 minutes après, le train postérieur se paralyse, l'animal tombe et reste somnolent pendant 55 minutes ; après quoi il se relève, marche, et tout rentre peu à peu dans l'ordre. Cette fois encore, pas de crise.

Exp. XI. Singe A. — 1 h. 4, lavement avec 0, 50 cent. de chloral ; 6 minutes après, inj. hypod. de 0,06 cent. de cocaïne. Reste éveillé, pas d'ivresse. 1 h. 14, tremblement général, puis violente crise avec cris. Pendant 34 minutes, l'action de la cocaïne se manifeste comme dans les expériences précédentes ; puis le calme reparaît vers 2 h. 1/4.

Exp. XII. Singe B. — Lavement avec 1 gr. de chloral ; 2 minutes après, l'ivresse chloralique commence. Injection hypod. de 0,12 cent. de chl. de cocaïne. L'animal est ivre, mais éveillé ; le calme est complet. Quelques instants après, le singe s'endort et ne se réveille que 14 minutes après. Il se relève et revient à son état normal sans attaque convulsive.

Exp. XIII. Singe B. — Lavement avec 0,50 cent., au lieu de 1 gr. comme la veille ; 10 minutes après, inject. hypod. de 0,12 cent. de cocaïne. L'ivresse chloralique commence 4 minutes après, mais elle est incomplète, et quelques mouvements convulsifs ne tardent pas à paraître. Enfin, à 2 h. c'est-à-dire 20 minutes après les inj. de cocaïne, la crise ordinaire apparaît, mais avec quelques particularités. Ainsi les mouvements convulsifs sont moins brusques, mais plus étendus.

Exp. XIV. Singe A.— 1 h. 31, lavement renfermant 0,50 de chloral. 1 h. 57, inj. hypodermique de 0,06 de chlorhydrate de cocaïne. L'ivresse chloralique se manifeste. L'animal se couche sur le côté et reste immobile, les yeux ouverts ; à 2 h. 25, il se relève et s'assied. La chloralisation s'efface peu à peu, et l'animal revient bientôt à son état normal sans avoir subi aucune crise.

Les conclusions qui découlent de ces expériences sont faciles à tirer. La plus évidente, c'est que le chloral empêche les convulsions produites par la cocaïne, et à ce point de vue est son antagoniste.

Les doses nécessaires pour obtenir ces résultats varient. Ainsi, donné à la dose de 0,50 centigr. par le rectum, le chloral produit des effets un peu différents pour les mêmes doses de cocaïne. Dans une première expérience, la crise cocaïnique apparaît (exp. XI) ; dans

une autre (chez le même singe), cette même dose neutralise les effets convulsivants de 0,06 de cocaïne.

Enfin, chez le singe *B*, pour lequel la dose convulsivante de cocaïne est 0,12 centig., 0,50 centigr. de chloral ne produisent aucun effet. A 1 gr., le chloral l'emporte sur la cocaïne chez les deux singes sujets de nos expériences, alors même que l'animal n'est pas endormi par le chloral, mais seulement en état d'ivresse.

BROMURE DE POTASSIUM ET COCAÏNE

Deux expériences seulement ont été faites avec le bromure de potassium.

Exp. XV. Singe A. — A 1 h., lavement contenant 2 gr. de bromure de potassium (solution au 10^{me}) ; 12 minutes après, inj. hypod. de 0,06 centigr. de cocaïne. La crise convulsive apparaît avec toute sa violence 6 minutes après l'inject.

L'action du bromure de potassium a été, dans ce cas, absolument nulle et n'a modifié en rien le tableau ordinaire de la crise.

Exp. XVI. Singe A. — Pendant dix jours, le singe *A* a pris chaque jour par le rectum 4 gr. de bromure de potassium. Ces lavements ont été bien tolérés et la dose de bromure absorbée. Le 21 février, onzième jour du traitement par le bromure, on fait une injection hypodermique de 0,04 cent. de cocaïne ; douze minutes après l'injection de cocaïne, l'animal fait un bond en criant ; il paraît furieux et se précipite avec rage sur les objets qu'on lui présente. Le train postérieur se paralyse, mais il n'y a pas de crise proprement dite. En résumé, l'agitation est très-forte, mais il n'y a pas de crise convulsive.

L'animal est laissé au repos pendant trois jours. Le 21 février, lavement avec 4 gr. de chloral et inj. hyp. de 0,06 de cocaïne. Cette fois, la crise apparaît après avec toute sa violence accoutumée, offrant un tableau identique aux précédents.

Bien que ces expériences n'aient été répétées que trois fois, nous croyons cependant pouvoir en tirer des conclusions. Ces expériences, en effet, ont porté sur le même animal et sont, par suite, absolument comparables. De plus, dans la dernière observation, le singe *A* a été soumis au bromure de potassium jusqu'à saturation, et, par suite, l'ac-

tion du bromure sur la cocaïne aurait dû être beaucoup plus marquée. De tous ces faits, nous concluons que le bromure de potassium n'a aucune action sur les effets convulsivants déterminés par la cocaïne, et, par suite, ne peut être regardé comme l'antagoniste de cet alcaloïde.

ÉTHER ET COCAÏNE

Les expériences relatives à l'étude de l'action simultanée de l'éther et de la cocaïne ont été faites sur les deux singes, *C* et *D*. Je rappellerai que, pour ces deux animaux, la dose convulsivante de cocaïne est 4 $c_{entigr.}$

Exp. XVII. Singe C. — Après éthérisation (au moyen d'une serviette et d'une éponge, comme pour le chloroforme), jusqu'à résolution sans sommeil, on injecte 4 centigr. de cocaïne. L'éthérisation est continuée pendant une minute, jusqu'à 1 h. 53. A ce moment surviennent des nausées; on éloigne l'éther. 1 h. 55, ivresse : l'animal cherche à se relever et ne peut y parvenir. 1 h. 57, mord les objets qu'on lui présente. On redonne de l'éther pendant une minute. A 1 h. 59 surviennent quelques légères secousses dans les membres, mais elles disparaissent rapidement. A 2 h. 7, il se lève, marche. L'animal revient à son état normal, et à 2 h. 24 tout est rentré dans l'ordre.

Exp. XVIII. Singe C. — Deux jours après l'expérience précédente, le 3 juillet, on injecte 4 centigr. de cocaïne à 1 h. 34. La crise ordinaire survient à 1 h. 42. On administre immédiatement l'éther comme ci-dessus, et la crise s'arrête. On continue l'éther pendant une minute. 1 h. 47, l'animal cherche à se relever; 1 h. 50, nouvelle crise peu violente. On donne l'éther, et après quelques secousses tout s'arrête. A 2 h., l'animal se relève, après quelques mouvements un peu brusques et une certaine agitation; il reste définitivement debout, et revient à son état normal.

Exp. XIX. Singe D. — 2 h. 7, inj. de 0,04 de cocaïne; 2 h. 13, crise ordinaire à grands mouvements, éthérisation immédiate jusqu'à résolution, arrivée à 2 h. 15. 2 h. 17, quelques légères secousses de temps en temps. 2 h. 26, se relève. 2 h. 33, crise complète avec convulsions et cris. 2 h. 35, va mieux, air étonné, revient à son état normal.

Ces expériences, recueillies avec soin, sont intéressantes à plus d'un

titre; elles démontrent en premier lieu que, si les injections de cocaïne sont faites sur un animal préalablement éthérisé et maintenu dans la narcose pendant un certain temps, les crises convulsives ne se produisent pas; mais il faut pour cela que l'éthérisation dure aussi longtemps que les limites ordinaires d'action de la cocaïne. Si l'on attend l'apparition de la crise pour donner l'éther, celui-ci suspend immédiatement les convulsions, qui peuvent ne pas reparaître si l'éthérisation est prolongée comme ci-dessus. Enfin si, après une première crise arrêtée par l'éther, on suspend les effets narcotiques de ce dernier l'animal reste calme pendant un certain temps; puis une nouvelle crise survient, qui termine la scène.

En un mot, l'éther n'agit que sur la crise actuelle; mais il n'est pas, à proprement parler, un antagoniste de la cocaïne. Il supprime les effets immédiats et n'a aucune action sur l'attaque ultérieure, qui est seulement retardée. Pour supprimer toute crise, il faut maintenir l'animal sous l'influence de l'éther pendant un temps égal à la phase d'action de la cocaïne.

MORPHINE ET COCAÏNE

Ces expériences ont été faites sur le singe *B* et sur les singes *C* et *D*. Avant de soumettre ces derniers à l'action simultanée de la morphine et de la cocaïne, leur sensibilité respective vis-à-vis de la morphine a été essayée dans une expérience préalable. C'est ainsi qu'une injection hypodermique de 4 centigrammes de morphine a provoqué, chez le singe *C*, un sommeil très-calme d'environ une heure; il ne s'est produit aucun accident, et, quelques heures après l'injection, l'animal était rentré dans son état normal. Le singe *D*, pesant 300 grammes de moins que le précédent, n'a manifesté aucun phénomène particulier sous l'influence de 2 centigrammes de morphine.

Exp. XX. Singe B. — 1 h. 3, injection hypodermique de 0,02 cent. de morphine. 1 h. 17, injection hypodermique de 0,12 cent. de cocaïne. 1 h. 20,

crise très-violente, sans cris, reproduisant les phénomènes déjà connus. La crise finit comme à l'ordinaire, et tout est terminé à 3 heures.

Exp. XXI. Singe B. — Douze jours après l'expérience précédente, à 1 h. 40, injection de 4 centig. de morphine ; 8 minutes après, injection hypodermique de 12 centigr. de cocaïne. 1 h. 56, violente crise, arrivée brusquement. L'animal fait un bond et ne se relève plus ; il meurt à 2 h. 30.

Exp. XXII. Singe C. — Le 18 juillet, de 1 h. 20 à 1 h. 25, injection hypodermique de 4 centigr. de morphine et 4 centigr. de cocaïne. 1 h. 30, après quelques prodromes peu intenses, violente crise survenue brusquement et sans cris. Les mouvements cloniques sont très-violents et se succèdent à intervalles très-rapprochés. De 1 h. 30 à 2 h., l'animal est constamment agité par des attaques d'une extrême violence, se reproduisant deux et trois fois par minute. A 2 h., immobilité complète ; la respiration est très-faible et les extrémités se refroidissent. L'animal meurt à 2 h. 35.

Exp. XXIII. Singe D. — De 1 h. 23 à 1 h. 27, injection hypodermique de 2 centigr. de morphine et de 4 centigr. de cocaïne. 1 h. 25, s'agite, veut fuir; puis brusquement, sans cris, attaque très-violente. Jusqu'à 1 h. 48, les crises se succèdent rapidement et avec la même violence. 1 h. 54, l'animal paraît très-affaissé ; il est calme, couché sur le flanc. 2 h. 1/4, la prostration est complète, les extrémités sont froides. L'animal meurt vers les 4 heures.

La conclusion de ces expériences est d'autant plus intéressante que ces faits sont inédits. Je n'ai retrouvé nulle part dans la littérature médicale française d'observations analogues. Bien loin d'être un antagoniste de la cocaïne, la morphine est au contraire un synergique particulièrement redoutable de l'alcaloïde du coca : c'est là une première conclusion certaine. Les expériences que je cite, surtout celles qui ont été faites sur les singes *C* et *D*, ne laissent aucun doute à cet égard. Dans ces deux cas, en effet, j'ai eu le soin de rechercher au préalable la susceptibilité respective de ces animaux à l'égard de la morphine, et, après avoir bien constaté que 4 centigr. pour le singe *C* et 2 centigr. pour le singe *D* n'amenaient ancun accident, j'ai fait alors les expériences ci-dessus.

Pour écarter, autant que possible, toutes les causes d'erreur les

solutions de morphine et de cocaïne employées ont été exactement les mêmes que celles qui avaient servi aux essais antérieurs. Or, sous l'influence combinée de doses respectivement inoffensives sur le même animal, les deux singes ont été rapidement tués. Ces résultats, étonnants au premier aspect, peuvent trouver leur explication dans ce fait que la morphine est autre chose qu'un narcotique vulgaire. En 1882, M. le professeur Grasset publiait, en collaboration avec son préparateur, M. Amblard, une note sur les propriétés convulsivantes de la morphine.

Ce travail, inséré dans le n° 8 de la *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, concluait à l'existence d'une action convulsivante de la morphine chez le chien, à doses faibles ou moyennes (1 à 15 centigr.). Les expériences précédentes me paraissent confirmer entièrement cette manière de voir. Dès lors, il faut bien se garder d'associer la morphine à la cocaïne chez l'homme. Depuis quelque temps, on emploie assez souvent la cocaïne chez les morphiomanes, et des cas de guérison ont été publiés. Mais il faudrait se garder de croire, comme on l'a dit, que la cocaïne agit dans ce cas comme antidote de la morphine ; accepter cette manière de voir serait désastreux, et de graves accidents ne tarderaient pas à montrer tout le danger de cette association médicamenteuse. Qu'un empoisonnement par la morphine se produise : la cocaïne étant réputée son antidote, on s'empresse de l'administrer. Après ce que je viens de dire, je n'ai pas à insister sur les dangers qu'aurait pour le malade une semblable médication. Donc, toutes les fois qu'on veut employer la cocaïne, il faut se garder de suivre le procédé préconisé par Schnitzler (*Semaine médicale*, 1885, p. 90). Cet auteur, dans l'espoir d'augmenter et de prolonger l'action anesthésique de la cocaïne, ajoute à cette substance une dose convenable de morphine. Je ne sais si des accidents ont eu lieu ; dans tous les cas, ils pourraient se produire, et cela doit suffire à faire rejeter cette méthode.

Cette association est d'autant plus dangereuse, qu'elle renferme encore une inconnue. Dans quelles proportions faut-il unir la morphine

à la cocaïne pour produire des accidents? C'est là une question à résoudre par des expériences ultérieures.

Il semble, au premier abord, qu'en niant l'action antagoniste de la morphine sur la cocaïne, on élimine toute possibilité d'explication des bons effets de ce dernier agent sur les morphiomanes. Mais ce n'est là qu'une apparence; dans ce cas, on se borne à remplacer un agent dangereux par un autre qui l'est moins, toutes choses égales d'ailleurs. Mais la cocaïne n'aura de bons effets que si la douleur, cause de l'abus de la morphine, est localisée sur une muqueuse, la muqueuse gastrique par exemple. (Cas de MM. Grasset et Carrieu, in *Semaine médicale*, n° 10, 1885.)

J'ai peut-être un peu insisté sur cette action combinée de deux alcaloïdes faits en apparence pour s'aider l'un l'autre sans inconvénient pour le malade, mais j'ai pensé qu'il était utile de le faire pour prévenir les dangers résultant d'une médication basée sur des idées physiologiques erronées.

CHAPITRE II

Action sur la température

L'action du chlorhydrate de cocaïne sur la température a été bien étudiée par MM. Laborde, Vulpian, Arloing, et, depuis, aucun fait nouveau n'est venu modifier les opinions émises par ces auteurs. Je passerai donc assez rapidement sur cette question envisagée dans son point de vue le plus général, et j'insisterai un peu plus sur l'étude de la température après injection simultanée de quelques-uns des agents dont j'ai étudié plus haut l'action antagoniste sur la cocaïne.

Je donnerai en premier lieu le détail des expériences, réservant pour la fin la critique des faits qu'elles renferment.

Exp. XXIV. Chien P. 18 *k.* 500. — Temp. initiale 39°4. 1 h. 3, inj. hyp. de 0,06 de cocaïne. 1 h. 50, T. 39° 4; 2 h. 14, T. 39° 5; 2 h. 31, T. 39° 5; 3 h. 40, T. 39° 5; 4 h. 17, T. 39° 4.

Exp. XXV. Chien id. — Temp. initiale 39°4. 1 h. 42, inj. hypod. de 0,06 de cocaïne. 2 h., T. 39°8; 2 h. 23, T. 39°7; 2 h. 49, T. 39°6; 3 h. 48, T. 39°6; 4 h. 15, T. 39°6.

Exp. XXVI. Chien P. 16 *k.* — Temp. initiale 39°6. 1 h 51, inj. hyp. de 0,06 de cocaïne. 2 h. 12, T. 39°7; 2 h. 34, T. 40°; 4 h., T. 39°8; 4 h. 40, T. 39°7.

Exp. XXVII. Chien P. 18 *k.* 500. — Temp. initiale 39°2. 1 h. 7, inj. hyp. de 0,12 de cocaïne. 1 h. 31, T. 39°8; 1 h. 53, T. 40; 2 h. 15,, T. 39°9; 3 h. 16, T. 39°9; 3 h. 45, T. 39°9; 4 h. 20, T. 39°7.

Exp. XXVIII. Chien P. 16 *k.* — Temp. initiale 38°7. 1 h., inj. hyp. de 0,06 de cocaïne. 1 h. 15, T. 38°8; 1 h. 53, T. 39°8; 3 h. 10, T. 40°1; 4 h. 16, T. 39°9.

Exp. XXIX. Chien P. 14 *k.* 500. — Temp. initiale 39°. 1 h. 7, inj. hyp. de 0,06 de cocaïne; 1 h. 35, T. 40°; 1 h. 53, T. 40°; 5 h. 12, T. 39°8.

Exp. XXX. Chien P. 10 *k.* 200. — Temp. initiale 39°4. 1 h. 21, inj. hyp. de 0,06 de cocaïne; 1 h. 30, il a un peu d'inquiétude, agitation; 1 h. 40, T. 40°7; 1 h. 57, T. 40°8; 2 h. 20, T. 41°1; 2 h. 55, T. 40°7; 3 h. 40, T. 40°7; 4 h. 20, T. 40°4; 5 h. 10, T. 40°3.

Dans sa thèse inaugurale (Montpellier, 14 février 1885), mon excellent ami le docteur Nègre, résumant le résultat de ses recherches relatives à l'action de la cocaïne sur la température, écrit cette phrase «..... ce qui indiquerait, dit-il, qu'à faible dose la cocaïne augmente la température, pour la faire baisser au contraire quand elle est administrée à haute dose. » Les expériences rapportées ci-dessus combattent formellement ces conclusions. Au fond il n'y a rien d'étonnant: le docteur Nègre conclut de six expériences dont trois chez le singe, et j'ai déjà dit combien les résultats étaient peu comparables chez cet animal. Les trois expériences faites sur le chien sont, en effet, absolument semblables à celles que je rapporte dans ce travail. M. Laborde a émis une

conclusion un peu semblable, lorsqu'il a dit que la cocaïne administrée à dose toxique fait baisser la température. Je ne trouve à cela rien de particulier : quand l'asphyxie se prononce, que la respiration s'arrête, il est bien permis à la température de baisser sans que la cocaïne intervienne en cela d'une façon particulière.

Quoi qu'il en soit de ces interprétations, la lecture des observations précédentes démontre ce fait, qu'à doses physiologiques la cocaïne est un hyperthermique, et l'augmentation de chaleur est proportionnelle à la dose de cocaïne injectée.

Dans mes observations, les doses de cocaïne ont toujours été de 0,06 et 0,12 centigr. Mais le poids de l'animal a varié, ce qui revient au même. Or, lorsque 0,06 de cocaïne administrés à un chien de 18 k. 500 n'augmentent la température que d'un dixième, la même dose produit une augmentation de 1 degré 7 dixièmes chez un chien de 10 k. 200, et 0,12 donnés au chien de 18 k. 500 donnent une hyperthermie de 8 dixièmes.

Ces résultats sont constants, de sorte qu'il m'est permis de conclure par la phrase que j'écrivais tout à l'heure, à savoir : que, à doses physiologiques et chez le chien, la cocaïne produit une hyperthermie constante et proportionnelle à la dose employé ; ou bien encore, ce qui est la même chose, que, pour une même dose, l'hyperthermie est en raison inverse du poids de l'animal. Cette hyperthermie n'est pas, comme on pourrait le croire, le résultat des convulsions ; j'ai insisté sur la distinction qui existe entre les actions convulsivantes et celles qui se produisent sur la température, de telle sorte qu'on ne saurait les confondre. De plus, cette hyperthermie a lieu chez le chien en dehors de toute excitation.

CHLORAL ET COCAÏNE

Les expériences faites et décrites par M. le professeur Grasset sur l'action sur la température d'un mélange de chloral et de cocaïne, ayant été très-concluantes je n'ai pas repris cette étude. Je me borne-

nerai donc à reproduire les conclusions de la communication faite à l'Académie des sciences le 9 février 1885. Le chloral, dit l'éminent professeur de Montpellier, est antagoniste de la cocaïne, tant au point de vue excito-moteur qu'au point de vue thermique.

BROMURE DE POTASSIUM ET COCAÏNE

Exp. XXXI. Chien P. 13 *k.* 200.— Temp. initiale 38° 7. 1 h. 5, on donne par la gueule 4 gr. de Kbr en solution. 1 h. 18, inject. hypodermique de 0, 06 de cocaïne. 1 h. 35, T. 40°; 2 h. 5, T. 40;1. 2 h, 25, T. 40° 3. 2 h. 45, T. 40° 3; 3 h. 15, T. 40° 3. 4 h., T. 40° 1; 4. h 40, T. 39°, 9.

Exp. XXXII. Chien P. 18 *k.* 500. — Bromure de pot. seul. 12 h. 50, Temp. avant l'expérience 39°1; 1 h. 7, 4 g. de Kbr par la gueule comme ci-dessus; 1 h. 55, T. 39°5 ; 2 h. 18, T. 39°4; 2 h. 35, T. 39°4; 4 h. 50, T. 39°2.

Exp. XXXIII, Chien id. Sur le chien de l'expérience précédente, on donne, à 1 h. 14, 4 g. de Kbr en lavement; 1 h. 17, inj. hypod. 0, 06 de chlorhydrate de cocaïne. La température initiale est 39°4. 1 h. 42, T. 39,5; 2 h.6, T. 39°8; 2 h. 41, T. 39°7; 4 h. 45, T. 39°5.

Exp. XXXIV. Chien de l'exp. XXXI. Essai avec le bromure seul. 1 h. 12, 4 gr. de Kbr en lavement. La température initiale est de 39°5; 1 h. 32, T. 40°2; 1 h. 56, T. 40°2; 2 h. 31, T. 39°9 ; 4 h. 45, T. 39°7.

Ces expériences sont la confirmation des expériences précédentes sur le singe. Dans tous ces cas, ce qui domine, c'est l'indifférence absolue d'action du bromure sur la cocaïne, et réciproquement. Chacun de ces agents pris à part augmente la température sur le même animal et à peu près dans les mêmes proportions (aux doses employées ci-dessus). Si on les réunit et qu'on les donne simultanément sur ces mêmes chiens, leurs effets hyperthermiques ne s'ajoutent pas.

Ces conclusions découlent assez clairement des faits précédents pour que je n'aie pas à insister.

MORPHINE ET COCAÏNE

Exp. XXXV .Chien P. 10 *k.* 500. — Temp. initiale 39°6. 1 h. 10, inj. hyp. de 0, 06 de morphine; 1 h. 20, inject. de 0, 06 de cocaïne; 1 h. 37, mouvements

cloniques dans les pattes de devant; 1 h. 43, T. 39° 4, raideur des membres ; 2 h. 7, T. 38 5: 3 h. 25, T. 38°3; 4 h. 15, T. 38°7; 5 h. T. 38° 9.

Exp. XXXVI. Chien P. 14 *k.* 500. — De 1 h.30, à 1 h. 35, inj. hyp. de 0,06 de morphine et 0,06 de cocaïne. 2 h., T. 38°5; 2 h. 30, T. 38°; 3 h. T. 37°6; 3 h. 30, T. 37°6. La température initiale était 39°2.

Exp. XXXVII. Chien P. 13 *kil.* — Température initiale 38°4. 1 h. 1, inject., hyp. de 0,06 de morphine; 1 h. 20, inj. hyp. de 0,06 de cocaïne. 1 h. 43, T. 37°6; 2 h., T. 37°6; 2 h. 25, T. 37°5; 3 h. 6, T. 37°1; 3 h. 28, T. 36°8; 4 h. 40, T. 37°3.

Exp. XXXIX. Chien (gros). — Température initiale 39°. 12 h. 58, inject. hypod. de 0, 04 de morphine; 1 h. 3, inj. hypod, de 0,06 de cocaïne. 1 h. 27, T. 39°1; 1 h. 43, T. 38° 5; 2 h. 6, T. 37°9; 3 h. 20, T. 37° 1; 4 h. 25, T. 36°9.

Exp. XL. Chien P. 18 *k.* 50. — Température initiale, 39°7. 1 h. 54, inject. hypod. de 0,06 de morphine; 2 h. 4, inject. hypod. de 0,12 de cocaïne. 2 h. 27, T. 38°7; 2 h. 39, T. 38° ; 3 h. 12, T. 37°7; 4 h. 20, T. 37°3; 4 h. 50, T. 37°3; 5 h. 20, T. 37°5.

Exp. XLI. Chien P. 13 *k.* — Température initiale, 39°. 1 h. 15, inj. hypod. de 0,04 de morphine; 1 h. 25, inj. hyp. de 0,06 de cocaïne ; 2 h. 10, T. 38°4; 2 h. 45, T. 38°2; 3 h. 30, T. 38°: 4 h. 10, T. 38°1; 5 h. 38°2.

Dans le paragraphe précédent, je concluais, d'expériences faites sur le singe, que la morphine est synergique de la cocaïne au point de vue excito-moteur convulsivant. Ici la conclusion est loin d'être aussi précise. Si l'on jette un coup d'œil sur les expériences précédentes, la première pensée qui vient à l'esprit, c'est que la morphine est, au point de vue de l'action sur la température, l'antagoniste de la cocaïne. Et le raisonnement est bien simple: la cocaïne, ai-je dit plus haut, élève la température; d'autre part, la morphine l'abaisse; or, en faisant agir simultanément ces deux agents, on retrouve constamment une hypothermie très-considérable : donc, c'est la morphine qui l'emporte. Au fond, les faits relatifs à l'action excito-motrice ne perdraient rien de leur valeur pour cela. Mais je me demande s'il ne

faut pas voir, dans ces phénomènes, autre chose qu'une action antagoniste pure et simple.

Dans l'expérience XL, par exemple, l'abaissement de température est énorme, 2 degrés 4 dixièmes ; et cependant, si l'on dissocie les éléments d'action de cette observation, on trouve que la dose de morphine est très-ordinaire pour un chien de cette taille ; et, d'autre part, on sait déjà que 0,12 centigr. de morphine produisent chez ce même chien une hyperthermie de ,8 dixièmes. L'expérience suivante offre encore une hypothermie de 1°. Or, d'une part, la dose de morphine est moyenne, et la dose de cocaïne produit chez un animal d'un poids égal une augmentation de 1°. Je pourrais en dire autant des autres observations. Pour expliquer ces faits, il faut admettre ou que la morphine a sur la température une action très-grande même à doses faibles, ou bien qu'il se fait entre la cocaïne et la morphine une sorte de combinaison particulière ayant une action dépressive, hypothermique, considérable. Je ne connais pas assez la première hypothèse pour la rejeter ; je ne connais pas assez la seconde pour l'adopter. J'enregistre les faits tels que je les ai observés, espérant que l'intérêt spécial qui s'en dégage fera passer inaperçue la faiblesse des commentaires qui les suivent.

ANTIPYRINE ET COCAÏNE

Je serai très-bref sur les actions de l'antipyrine et de la cocaïne administrés simultanément. Je me bornerai à rappeler brièvement les expériences déjà publiées par le docteur Nègre, expériences auxquelles j'ai participé et que je n'ai pas cru devoir reproduire. Dans une expérience préalable, on essaye la sensibilité du chien par rapport à la cocaïne, et on constate que, sous l'influence de 0,06 de cocaïne, la température s'élève de 1 degré et 2 dixièmes. Le lendemain, on fait prendre au même animal 2 grammes d'antipyrine dissous dans un peu d'eau, et on lui donne 0,06 de cocaïne en injection. La température s'élève, comme la veille, de 1 degré 2 dixièmes.

En présence de ce fait, on change le manuel opératoire. On fait prendre au chien 4 gr. d'antipyrine en deux prises: l'une à 11 h., l'autre à 1 h. La cocaïne produit encore une ascension de la température, semblable à celle de la veille.

L'expérience est reprise le lendemain. On donne 2 grammes d'antipyrine à 8 h. 30, la cocaïne à 1 h.: l'hyperthermie se produit toujours.

Les conclusions de ces faits, c'est que l'antipyrine n'a aucune action sur l'hyperthermie produite par la cocaïne.

CHAPITRE III

Action sur la sensibilité

S'il est, parmi les propriétés physiologiques de la cocaïne, une action bien connue et bien étudiée, c'est assurément l'action sur la sensibilité. Depuis les expériences de Moreno y Maïz jusqu'à celles de Koller, tous les auteurs qui se sont occupés de l'alcaloïde du coca ont constaté cette action.

Mais, pendant ce laps de temps assez considérable, de 1868 à 1884, les observations ont toujours porté sur les animaux; or, pour si exactes que soient des expériences faites dans ces conditions, elles ne sauraient avoir la valeur des observations prises directement chez l'homme. Le principal mérite de Koller, à mon avis, c'est précisément d'avoir fait sortir la cocaïne du terrain ordinaire de l'expérimentation pour l'étudier chez l'homme.

Les expériences de Koller furent concluantes, et bientôt l'anesthésie de l'œil par la cocaïne devint le prélude obligé de toutes les opérations faites sur cet organe.

De l'emploi sur l'œil à l'essai sur les autres parties de notre corps,

il n'y avait qu'un pas : il fut vite franchi, et, les faits se multipliant de jour en jour, on put établir avec certitude que la thérapeutique venait de s'enrichir d'un anesthésique nouveau. Le mot d'anesthésie fut en effet le premier employé pour désigner cette action de la cocaïne; un examen plus attentif des faits démontra bientôt que ce n'était pas à une anesthésie vraie que l'on avait affaire, mais à de de l'analgésie. Le terrain d'action de la cocaïne, d'abord généralisé et comprenant le corps entier, fut peu à peu renfermé dans des limites plus étroites, et aujourd'hui il est bien établi que la cocaïne n'agit que sur les muqueuses.

Dire par quelles phases successives est passée l'étude de cet agent thérapeutique, pour arriver aux conclusions que je pose actuellement, m'entraînerait trop loin, et, n'ayant pas la prétention d'écrire une étude complète sur la cocaïne, je suis obligé de passer rapidement sur les faits aujourd'hui bien connus, réservant pour une discussion plus complète, les parties encore obscures de l'histoire de cet alcaloïde.

Pendant les premiers jours de vogue de la cocaïne, les expériences et les observations se multiplièrent à l'infini, et les journaux de médecine de cette époque sont remplis, je n'ose dire encombrés, par les faits relatifs à ce médicament.

Ce ne sont que badigeonnages, instillations, applications topiques en un mot, mais on n'ose encore (du moins en France) essayer la voie hypodermique. Tel était à peu près l'état de la question, lorsque parut la Note de M. le professeur Grasset, lue à l'Académie des sciences le 22 décembre 1884. Dans cette communication, résumé des expériences faites dans son laboratoire, M. Grasset étudie l'action de la cocaïne administrée chez l'homme par la voie hypodermique. Il me sera d'autant plus facile d'analyser cette action, que j'ai fait moi-même le sujet d'une de ces expériences. La dose injectée fut de 0,01 centigramme, et les résultats obtenus avec la même dose chez sept personnes différentes furent toujours comparables. Sans rapporter tout au long ces observations insérées dans la thèse de Nègre (Montpellier, 1885), je rappellerai cependant les faits principaux. L'injection faite à

l'avant-bras n'a jamais amené de douleur particulière, comme il arrive avec les liquides irritants, et toujours l'analgésie s'est produite; variable en étendue et en intensité, elle a dans tous les cas été manifeste, et je conseille ce moyen de contrôle à ceux qui nieraient encore l'existence de cette analgésie.

L'étendue a varié de 5 à 20 centimètres comme maximum, et l'intensité de l'analgésie a paru être en raison inverse de l'étendue. C'est ainsi que, sur moi par exemple, la zone analgésiée avait tout au plus 3 centimètres de diamètre, et je ne sentais pas une aiguille traversant la base d'un pli fait à la peau.

La perte de sensibilité débute 2 à 5 minutes après l'injection; sa durée moyenne est de 10 minutes; sa direction, dans le sens de l'avant-bras, du coude au poignet, quel que soit le sens de l'injection. « Chaque fois, dit mon excellent ami le docteur Nègre, elle (l'analgésie) s'étendait sur un espace elliptique, dont le point piqué était le foyer supérieur. »

Les suites de ces injections ont été des plus bénignes, et jamais on n'a constaté de phénomènes généraux; il y a eu simplement une légère inflammation, qui a rendu la piqûre un peu douloureuse pendant deux ou trois jours, et puis tout est rentré dans l'ordre.

Je reviendrai plus loin sur ce fait, lorsque je m'occuperai des accidents attribués à la cocaïne.

En résumé, la cocaïne, appliquée topiquement sur les muqueuses ou administrée en injection hypodermique, produit une analgésie très-manifeste et purement locale. Toutes les parties en contact avec le liquide sont influencées par lui, et cette action ne s'étend pas au delà, si bien qu'on peut limiter la zone d'analgésie avec une exactitude presque mathématique. Cette analgésie se produit 2 à 5 minutes après l'application de cocaïne et dure de 10 à 15 minutes environ.

Avant de terminer ce rapide exposé de l'action du chlorhydrate de cocaïne sur la sensibilité, je dirai quelques mots du parallèle qu'on pourrait établir entre divers anesthésiques.

Cette étude sera bien placée à la fin de la première partie de ce travail, alors que presque toutes les actions physiologiques de la cocaïne ont été étudiées.

Si l'on compare les actions physiologiques de la cocaïne, de la morphine, du chloroforme et du chloral, un fait frappe immédiatement l'esprit : ces quatre agents thérapeutiques possèdent sur la sensibilité une action analogue, alors que leur manière d'agir sur la motilité est complétement différente. Les uns, cocaïne et morphine, diminuent la sensibilité, mais excitent la motilité (je l'ai démontré) ; les autres, chloroforme et chloral, dépriment à la fois et la sensibilité et la motilité.

Cette différence d'action est très-curieuse et importante au point de vue des applications thérapeutiques. Quant à l'explication de ce fait, je ne l'entreprendrai pas ; il existe, on le constate, et je crois qu'actuellement on doit se borner à l'enregistrer.

Cette dualité d'action, en ce qui concerne la motilité, sépare en deux groupes parfaitement distincts ces anesthésiques : d'un côté les anesthésiques locaux exico-moteurs, de l'autre les anesthésiques généraux. La morphine tient le milieu et sert de terme de transition entre ces deux groupes, dont l'un ne renferme encore qu'un seul représentant : la cocaïne. Cet alcaloïde (on l'a vu au début de cette étude) possède des propriétés qui le rapprochent singulièrement de la strychnine, et je me demande si une étude plus approfondie des agents de cette dernière famille ne démontrerait pas en eux une action analgésique locale.

M. Arloing a déjà émis cette idée à l'égard de la strychnine] (Société de biologie, séance du 31 janvier 1885). Je ne sais si elle a été contrôlée par de nouveaux faits; mais il y a là, je crois, toute une série de recherches à faire, et on peut espérer qu'elles ne seraient pas sans résultat pratique. Les investigations commencent déjà à ce sujet, et la caféine, pour citer un exemple, est aujourd'hui l'objet de discussions assez vives à cet égard. Les propriétés excito-motrices de cet alcaloïde sont connues depuis longtemps, et, à l'heure actuelle, quelques auteurs lui attribuent une action analgésique analogue à celle de la cocaïne. M. Prasser James (*Semaine médicale,* n° 29, 1885), ayant fait des expériences avec le salicylate et le benzoate de caféine, a noté une diminution très-réelle de la sensibilité sur les muqueuses soumises à ces recherches. D'un autre côté, dans la séance du 18 avril dernier, M. La-

borde, au sein de la Société de biologie, s'est élevé très-vigoureusement contre cette idée. Pour lui, la caféine n'a aucune action analgésiante locale.

En présence de faits aussi contradictoires, on ne saurait conclure : le champ est ouvert aux expériences ; il est à présumer qu'on ne tardera pas à connaître la solution de ce problème.

CHAPITRE IV

Action sur les fermentations

De toutes les actions du chlorhydrate de cocaïne, l'action sur les fermentations est la moins étudiée et, par suite, la moins connue. Si l'on cherche, en effet, dans les journaux de médecine des renseignements à ce sujet, on est étonné du petit nombre d'auteurs qui se sont occupés de la question. En France, je n'ai pu recueillir que peu de faits relatifs à ce côté de l'étude de la cocaïne.

Dans une Note adressée par M. Charpentier à la Société de biologie et lue en séance le 10 janvier 1885, cet auteur étudie l'action de la cocaïne sur la fermentation alcoolique du sucre, sur la fermentation spontanée de l'urine et sur la germination du cresson alénois. De ces expériences, il résulte qu'à faible dose (3 à 10 centig. par 30 centimètres cubes de liquide) la cocaïne n'a aucune action sur ces fermentations. Si l'on élève la dose de cocaïne, la fermentation est suspendue et la germination s'arrête ; mais « ces cellules ainsi arrêtées ne sont pas tuées, elles ne sont qu'anesthésiées, et la germination reprend quand on remplace par un liquide pur le liquide empoisonné par la cocaïne. »

Quelques jours plus tard, au sein de la même Société (séance du

17 janvier), M. Regnard, reprenant les expériences de M. Charpentier, enregistre l'action nulle de la cocaïne sur la levûre. Dans la même séance, M. Dubois expose le résultat de ses recherches sur l'action comparée de certains alcaloïdes sur la germination. Pour cet auteur, la cocaïne agit comme la strychnine, la quinine, la morphine, et avec aucun de ces alcaloïdes il n'a pu provoquer le phénomène qu'il regarde comme caractéristique des poisons généraux, à savoir la déshydratation du protoplasma.

Je rapprocherai enfin de ces faits, à titre de curiosité, l'étude de M. Charpentier (séance du 14 mars 1885) relativement à l'action de la cocaïne et d'autres alcaloïdes sur certains infusoires à chlorophylle de l'espèce *zygoselmis orbicularis*. Il résulte de ses recherches que la cocaïne a sur les *zygoselmis* une action élective et définitivement toxique. Il faut vingt fois plus de strychnine pour les tuer et cent fois plus d'atropine.

En présence de ce petit nombre de faits, j'ai pensé qu'il serait intéressant de reprendre cette question à un autre point de vue et de rechercher l'action de la cocaïne sur le bacille de la putréfaction, le *bacterium termo*.

Pour cela, j'ai installé, sur le conseil de M. le professeur Estor, une série d'expériences dont je vais donner la description. Si j'insiste sur le détail même de l'expérience, ce n'est pas que j'aie la prétention de décrire une nouveauté; mais je crois qu'il n'est pas sans intérêt de montrer une fois de plus le développement des éléments normaux des tissus et leur transformation en bacilles en dehors de tout germe extérieur. Je ne discute pas cette théorie ; je décris simplement les faits que j'ai observés, laissant à ceux qui me feront l'honneur de me lire le soin d'en tirer des conclusions.

Le 4 juin 1885, j'ai mis en expérience une série de cinq tubes de contenance égale, et en observant pour chacun d'eux les précautions suivantes. Dans un premier temps de l'opération, tous ces tubes, préalablement bouchés avec un fort tampon de coton phéniqué, ont été portés pendant plusieurs heures dans une étuve à une température de

150°. Une fois refroidis, j'ai mis dans chacun d'eux 2 centimètres cubes d'eau distillée récemment préparée et renfermée dans un flacon bouché à l'émeri. Laissant ensuite un tube comme témoin, j'ai mis dans les quatre autres une dose variable de chlorhydrate de cocaïne en poudre : 0,05 cent. dans le deuxième, 0,10 dans le troisième, 0,15 dans le quatrième et 0,20 dans le dernier. La dissolution s'est opérée très-rapidement. J'ai placé alors dans les cinq tubes 6 cent. cubes d'amidon, préparé immédiatement et refroidi dans un ballon bouché au coton phéniqué.

J'ai ajouté enfin, dans chacun de ces tubes, un fragment de foie d'un lapin récemment tué, en ayant soin de prendre ce fragment au centre même du foie et de le couper rapidement avec un scalpel flambé à la lampe.

Ces diverses opérations ont été exécutées aussi rapidement que possible, et les tubes débouchés juste le temps nécessaire pour introduire ces différents liquides. En résumé, de ces cinq tubes, le premier n'a pas de cocaïne et sert de témoin, les quatre autres renferment les doses variables que j'ai indiquées plus haut. Tous ces tubes ont un aspect laiteux uniforme, dû à l'amidon ; le fragment de foie est placé bien au fond. Ils sont maintenus tout le temps de l'expérience à une température à peu près constante de 22 à 23 degrés.

Chaque jour, j'ai examiné avec soin ie liquide de chacun de mes tubes et voici les résultats que j'ai obtenus.

1° *Examen extérieur macroscopique.*— Le 5 juin à 10 heures, c'est-à-dire dix-huit heures après la mise en expérience, l'aspect extérieur des tubes a notablement changé. Le premier, ou témoin, est complétement limpide, et l'amidon, transformé en entier, a servi à la nutrition des organismes en voie de formation. Les quatre autres sont inégalement opaques, ou plutôt la couche transparente ou transformée qui se trouve à la partie supérieure est d'autant plus petite que le tube contient plus de cocaïne ; elle varie de 3 centim. à 13 millim. Cette gradation dans les transformations de l'amidon a existé dans les

mêmes proportions jusqu'à la fin de l'expérience, c'est-à-dire jusqu'au moment où le tube 5 est devenu lui-même transparent.

Le tube 2 est devenu transparent le 6 juin, les tubes 3 et 4 le 7 juin, le tube 5 le 8 juin. En même temps la putréfaction suivait son cours dans le tube témoin, où, dès le 5 juin, on constatait un dégagement gazeux assez abondant, et le 6 une odeur fétide caractéristique. Ces phénomènes de décomposition se sont montrés aussi dans les autres tubes, mais successivement, avec les mêmes retards que pour la perte de transparence; toutefois le tube 5 n'a jamais dégagé d'odeur jusqu'au 25 juin, où j'ai cessé de l'observer, et les bulles gazeuses y ont été très-rares.

Ce premier examen a son importance, et cependant il ne saurait à lui seul légitimer des conclusions; aussi ai-je fait chaque jour un examen au microscope du liquide des tubes en expérience.

2° *Examen microscopique.* — Le liquide est aspiré au moyen de pipettes très-effilées, garnies à la partie supérieure d'un tampon de coton phéniqué et flambées chaque fois. La même pipette sert toujours pour le même tube. Le liquide déposé sur une lamelle porte-objet est coloré au violet de méthyle suivant la méthode ordinaire, sur laquelle je n'insiste pas. Avant de donner le résultat de ces expériences et pour en faciliter la description, je crois utile de décrire brièvement les différentes phases suivies par la granulation hépatique, pour aboutir à la bactérie. Dans une première phase, les granulations n'ont encore subi aucune transformation: elles sont petites, rondes, disséminées çà et là. A la deuxième phase, ces granulations se groupent et forment des amas plus ou moins considérables, parfaitement séparés les uns des autres. Une troisième transformation consiste dans l'association de ces granulations. Ces éléments, très-visibles, forment alors des chaînettes plus ou moins longues, affectant les formes les plus diverses. Enfin, dans une quatrième et dernière phase, apparaissent les bactéries ou bâtonnets avec leur forme spéciale.

Toutes ces transformations se font d'ordinaire très-vite dans les li-

quides livrés à eux-mêmes (tube témoin par exemple), et il est à peu près impossible de les suivre. Mais, si l'on ajoute au préalable un agent antiseptique aux milieux de fermentation, ces transformations se font alors d'autant plus lentement que l'agent surajouté est plus antiseptique, et c'est là le vrai moyen de juger la valeur antizymasique des substances que l'on veut étudier à ce point de vue. Voyons ce que j'ai pu obtenir avec la cocaïne.

Le 5 juin (18 heures après la mise en expérience), le tube témoin est rempli de bâtonnets; par conséquent, la transformation est complète. Aucun des tubes renfermant de la cocaïne ne contient de bacilles; on ne rencontre encore que la granulation normale, disséminée sans ordre dans tout le liquide. Le 6 juin, les bâtonnets sont très-nombreux dans le tube témoin; aussi je n'y reviendrai pas. Les granulations sont plus apparentes dans les tubes 2 et 3; elles commencent même à s'associer, à se grouper; elles entrent en un mot dans la 2^{me} phase, que je décrirai tout à l'heure. Les tubes 4 et 5 ne présentent aucune transformation. Le 7 juin, les choses n'ont pas sensiblement changé dans aucun des tubes. Le 8, les tubes 2 et 3 renferment des bacilles, et la transformation se fait rapidement. Le tube 4 présente des associations de granulations, mais pas de bâtonnets. Dans le tube 5, on ne voit encore que des granulations. Le 9 juin, les chaînettes commencent à se montrer dans le tube 4, qui contient le lendemain des bacilles assez nombreux. Enfin ce n'est que le 12 juin qu'on trouve des bâtonnets dans le liquide du tube 5.

La conclusion de cette expérience, suivie avec le plus grand soin, c'est que la cocaïne arrête les fermentations pendant un certain temps, variable suivant les doses employées.

J'ai voulu enfin, par une dernière observation, comparer la cocaïne au point de vue antizymasique avec la créosote et l'acide phénique. Je me bornerai à donner les résultats de cette expérience, installée dans des conditions identiques à la précédente. Pour 8 centimètres cubes de liquide, 0,20 centigr. de chlorhydrate de cocaïne produisent des effets comparables à ceux obtenus avec 0,02 centigr. d'acide phénique

et 0,02 centig. environ de créosote (toujours pour la même quantité de liquide).

Conclusions. — 1° La cocaïne a une action évidente sur les fermentations, qu'elle retarde sans les empêcher de se produire à la longue.

2° 0,05 centigr. de cocaïne ont retardé les fermentations pendant quatre jours.

3° 0,10 centigr. ont agi à peu près comme 0,05.

4° 0,15 centigr. ont empêché pendant six jours l'apparition des bacilles.

5° 0,20 centigr. ont retardé la formation de ces mêmes bacilles pendant huit jours.

6° La cocaïne a une action antizimasique dix fois moindre que celle de la créosote et de l'acide phénique, et à ce titre peut être placée au dernier rang des antiseptiques connus.

De tout cela on peut conclure encore, à mon avis, que, si la cocaïne n'est pas à proprement parler un bon antiseptique, comme le dit George Abbot (*Lancet,* 1885), du moins ce n'est pas un agent septique capable de faire suppurer les plaies avec lesquelles on le met en contact.

DEUXIÈME PARTIE

USAGES THÉRAPEUTIQUES

Si l'on considère l'ensemble des observations relatives à l'emploi du chlorhydrate de cocaïne, on est tout d'abord fort embarrassé pour classer les faits et mettre un peu d'ordre dans ce chaos.

Cette confusion, inévitable toutes les fois qu'un agent thérapeutique nouveau est soumis au contrôle médical, doit aujourd'hui disparaître en ce qui concerne la cocaïne.

Les faits permettant de juger cet alcaloïde sont nombreux, et, si leur multiplicité rend l'histoire thérapeutique de ce médicament difficile à reconstituer, les conclusions qui en découlent sont, par contre, d'une remarquable clarté. Toutes ces observations démontrent, en effet, que la cocaïne est un analgésique local des muqueuses, et rien de plus.

« Aucune muqueuse accessible au toucher, dit Heymann (*Deutsche med. Zeitung,* nos 6 et 5, 1885), n'est réfractaire ; le degré de concentration de la solution varie d'un lieu à un autre pour obtenir l'analgésie au même degré. »

Cette phrase résume, selon moi, complétement l'action thérapeutique de la cocaïne ; car l'action excito-motrice convulsivante que j'ai étudiée plus haut ne saurait rentrer dans le cadre des effets utiles de ce médicament, et, s'il est bon de connaître ces faits, ce n'est pas pour les rechercher, mais pour les éviter.

Envisagée sous cet aspect, l'étude thérapeutique de l'alcaloïde du coca perd toute obscurité. Dès lors la division la plus simple pour étudier cette question, c'est une division tout anatomique ; il n'y a

qu'à passer en revue les différents organes à revêtement muqueux et dresser la liste exacte des cas où la cocaïne a été employée sur chacune de ces parties. Ce travail serait très-intéressant au point de vue bibliographique, mais il m'éloignerait du but plus pratique que je poursuis. Il vaut mieux, je crois, passer rapidement sur les faits acquis à la science et insister au contraire sur ceux qui sont moins connus et plus controversés

Je citerai d'abord quelques-unes des observations recueillies par moi à l'hôpital Saint-Éloi, et je réserverai pour la fin le résumé des faits que je n'ai pu observer moi-même.

CHAPITRE PREMIER

§ 1er. — Action de la cocaïne sur l'œil.

C'est au mois d'octobre 1884 que le docteur Koller, de Vienne, publia ses premières observations relatives à l'emploi de la cocaïne dans la chirurgie oculaire.

Depuis, les faits se sont multipliés à l'infini; aussi cette question est-elle jugée et l'action analgésiante de la cocaïne sur l'œil universellement reconnue.

Malgré le nombre très-grand des travaux parus à ce sujet (travaux que, vu leur multiplicité, je ne puis citer ici), il était cependant intéressant de reprendre ces faits pour les contrôler et les étudier à nouveau; car, si l'analgésie superficielle de l'œil était admise par tout le monde, il n'en était pas de même de l'analgésie des parties profondes, et en particulier de l'iris. C'est ainsi que Koller, Kœnigstein, en Allemagne; Deneffe, en Belgique (*Acad. roy. de méd.*, décembre 1884); Dehenne, Panas, en France (*Acad. de méd.*, novembre 1884), pour ne citer que quelques noms, pensaient que l'iris n'est jamais anesthésié.

Je reviendrai plus loin sur cette opinion, abandonnée aujourd'hui par la plupart de ces mêmes auteurs.

Il est enfin un dernier point, admis par presque tous les observateurs, et sur lequel je ferai pour ma part quelques réserves : je veux parler de la mydriase produite par la cocaïne.

La discussion de ces faits sera, je crois, mieux placée après le détail même des observations.

Observation I. — M..., soixante-cinq ans, bonne constitution, est porteur d'une cataracte dure siégeant à droite. Dix minutes avant l'opération, on fait une première instillation de II gouttes de chlorhydrate de cocaïne à 2 p. 100; une deuxième instill. de VI gouttes est faite cinq minutes avant l'opération, qui s'effectue sans que le malade fasse aucun mouvement. La section de l'iris est passée complétement inaperçue. Le malade, interrogé, dit avoir senti qu'on lui touchait l'œil, mais il n'a éprouvé aucune douleur.

Obs. II. — R...., soixante-seize ans, est atteint de cataracte double. L'œil droit est opéré par extraction, avec les précautions suivantes: quelques instants avant l'opération, vingt minutes environ, on fait plusieurs instillations successives de chlorydrate de cocaïne à 2 p. 100. L'opération, y compris la section de l'iris, n'amène aucune douleur.

Obs. III. — Rose S...., soixante-quatorze ans, cataracte demi-molle siégeant à gauche. Le cristallin est volumineux. Les instillations de cocaïne sont faites comme dans les observations précédentes et avec la même solution. Opérée par extraction avec iridectomie, la malade ne fait aucun mouvement et dit ensuite n'avoir rien senti.

Obs. IV. — F..., soixante-douze ans, cataracte double. L'opération doit porter sur l'œil droit. La pupille étant incomplétement dilatée sous l'influence de l'atropine, on instille V gouttes de cocaïne à 2 p. 100. Ces instillations sont répétées cinq fois avant l'opération, de dix en dix minutes. L'opération par extraction a lieu sans douleur, mais la dilatation pupillaire n'a pas augmenté.

Obs. V. — F..., soixante-sept ans, cataracte dure siégeant à droite. La pupille étant imparfaitement dilatée sous l'influence de l'atropine, on instille IV gouttes de la solution ordinaire toutes les huit minutes, pendant une heure, avant l'opération. Celle-ci s'effectue sans douleur, et, le cristallin étant petit, l'iridectomie

n'est pas nécessaire. La cocaïne n'a encore excercé aucune influence sur la dilatation pupillaire.

Obs. VI. — Louise D..., huit ans, a déjà été opérée trois fois par discision. Chaque fois l'anesthésie par la cocaïne a été complète. Pour la quatrième et dernière opération, on ne met pas d'atropine ; on la remplace par des instillations successives de cocaïne. La mydriase ne se produisant pas après un temps assez long, on met alors de l'atropine, et l'opération se termine sans provoquer aucun mouvement de la malade.

Obs. VII. — C..., cinquante-quatre ans, cataracte dure siégeant à gauche. Pupille peu dilatée sous l'influence de l'atropine, ne subit aucune modification après des instillations successives de cocaïne. L'opération par extraction a lieu sans que le malade éprouve aucune douleur.

Je crois inutile de rapporter un plus grand nombre d'observations relatives à l'anesthésie de l'œil par la cocaïne ; qu'il me suffise de dire qu'en dehors des cas déjà cités, j'ai observé le même fait dans 19 cas de cataracte, dont 2 opérés par extraction, 2 par discision et 15 par abaissement. Au total, ce sont donc 26 opérations de cataracte qui ont été faites avec anesthésie préalable par la cocaïne.

Il est cependant deux observations que je tiens encore à citer :

Obs. VIII. — M..., soixante-dix ans. Cataracte gauche opérée une première fois par abaissement, après anesthésie par la cocaïne. A la suite de cette opération, le cristallin est remonté ; une nouvelle opération est nécessaire.— La conjonctive est très-enflammée ; chémosis intense. Des instillations de cocaïne, faites comme précédemment et avec la même solution, ne produisent aucun résultat, et l'opération (par abaissement) s'effectue au milieu des cris du malade.

Obs. IX.— L..., cinquante ans. Dans ce cas comme dans celui qui précède, une première opération par abaissement est bien supportée. Une deuxième étant nécessaire, on instille de la cocaïne sur une cornée très-enflammée, sans obtenir aucune anesthésie, et le malade pousse des cris pendant tout le temps de l'opération (extraction).

Avant d'entrer dans la discussion de ces faits, je rapporterai quelques conclusions posées par M. le docteur Thau, à la suite d'un travail fort

intéressant ayant pour titre : *Revue d'ophthalmologie* (voir *Gazette médicale de Montpellier*, 1885, nos 8, 9, 11). Dans ce travail, M. Thau, après avoir résumé les opinions des différents auteurs sur l'emploi de la cocaïne en chirurgie oculaire, cite des observations personnelles et conclut : 1° la cocaïne anesthésie complétement la conjonctive et la cornée ; 2° cette anesthésie est bien moins marquée sur les yeux enflammés ; 3° l'action anesthésique sur l'iris est encore douteuse.....; 5° elle dilate la pupille et produit une parésie de l'accommodation ; mais elle doit être combinée avec l'atropine, si l'on veut obtenir une large dilatation pupillaire et une paralysie complète de l'accommodation.

Ces conclusions, écrites le 14 mars, peuvent être considérées, je crois, comme un résumé exact de la question à cette date. Depuis, les faits nouveaux ne sont pas si nombreux qu'on ne puisse prendre ces conclusions comme base d'une discussion.

Sur le premier point, tous les auteurs sont unanimes et toutes les observations confirment l'anesthésie par la cocaïne des parties superficielles de l'œil normal. Je n'insiste pas sur ce fait entièrement prouvé aujourd'hui, et que j'ai pu observer pour ma part près de trente fois.

2° Cette anesthésie serait bien moins marquée sur les yeux enflammés. Si je concluais d'après mes observations VIII et IX, je devrais dire que *jamais* l'anesthésie ne se produit sur les yeux enflammés. Je regrette de n'avoir pu recueillir plus d'observations à ce sujet. Certains auteurs, tels que M. Deneffe (*loc. cit.*), Terrier (*Soc. de chir.*, 19 novembre 1884), Meyer et d'autres, affirment que la cocaïne agit sur les cornées enflammées comme sur les cornées saines. C'est là une affirmation combattue par la plupart des observateurs. Je crois qu'il faut en cela, comme en bien des choses, chercher la vérité entre les deux extrêmes ; il faut distinguer, à mon avis, les cas que ces différents auteurs rangent sous la dénomination générale d'inflammation de l'œil. M. Deneffe, par exemple, cite le cas d'une femme qui, ayant reçu du poivre dans l'œil, est atteinte de conjonctivite intense avec photophobie ; il applique bientôt après de la cocaïne, et toute douleur disparaît. C'est bien là une inflammation, mais de date récente, et qui diffère notable-

ment de la conjonctivite se produisant plus lentement sous l'influence d'un traumatisme important (Obs. VIII et IX). Je pense donc que, toutes les fois qu'on a affaire à une de ces inflammations aiguës, résultat d'une irritation violente produite par des poussières, etc..., la cocaïne calmera la douleur et la photophobie, pourvu qu'elle soit employée dans un temps rapproché de l'accident; mais si l'on se trouve en présence d'une conjonctivite à début moins bruyant, à tendance chronique, s'installant sur un œil plus ou moins pathologique, dans ce cas on peut toujours essayer la cocaïne; et si, même alors, elle ne fait pas de mal, je doute fort qu'elle fasse du bien.

L'action anesthésique sur l'iris, dit M. Thau, est encore douteuse. Je crois que cette phrase, vraie le 14 mars, ne l'est plus aujourd'hui. Depuis, en effet, on a reconnu que, pour anesthésier l'iris, il fallait seulement un peu de patience et des instillations successives. C'est ce que j'ai fait dans les observations I, II, III, et toujours l'anesthésie de l'iris a été obtenue. Il n'est pas nécessaire, pour arriver à ce résultat, de commencer les instillations une heure avant l'opération, comme je l'ai fait dans quelques cas, dans un autre but, 20 minutes suffisent; mais il faut alors rapprocher les instillations, toutes les 5 minutes par exemple. Ces faits ont été bien constatés par M. Panas, qui, primitivement hostile à l'anesthésie de l'iris par la cocaïne, a démontré un des premiers la possibilité d'arriver à ce résultat en procédant par instillations successives. Ce fait étant aujourd'hui généralement accepté, je n'insiste pas davantage sur l'action anesthésiante de la cocaïne sur l'iris, et je passe à l'étude de son action mydriatique.

La grande majorité, je pourrais même dire tous les auteurs qui ont étudié l'action de la cocaïne sur l'œil, ont noté cette action mydriatique. La dilatation ainsi produite serait assez grande, d'une durée moindre que celle obtenue par l'atropine, et n'empêcherait pas l'accommodation. Enfin on obtiendrait une dilatation maximum en associant la cocaïne à l'atropine. J'ai cherché, à l'hôpital St-Eloi, à obtenir cette mydryase particulière, et je n'ai jamais pu la constater. Dans certains cas (obs. IV, V, VII), la dilatation par l'atropine ne paraissant pas suffi-

sante, je fis, sur le conseil de M. le professeur Dubrueil, des instillations successives de cocaïne toutes les 10 minutes, dans l'heure qui précéda l'opération : dans aucun cas la dilatation produite par l'atropine ne fut augmentée. Dans une autre observation (VI), la cocaïne instillée la première n'amenant aucun résultat, on fut obligé de recourir à l'atropine. En dehors de ces observations, j'ai pu constater que, chez aucun des malades que j'ai eus sous les yeux, la cocaïne n'a augmenté la dilatation produite par l'atropine. Je n'ai pas recueilli de faits relatifs à l'action simultanée de la cocaïne et de l'éserine.

Pendant que je cherchais, sans succès, à obtenir cette dilatation pupillaire sur les malades de l'hôpital, je constatais cette même action mydriatique sur les animaux en expérience dans le laboratoire de thérapeutique. Ces faits contradictoires peuvent s'expliquer, je crois, par la provenance différente des produits employés.

La cocaïne de l'hôpital était d'origine française, celle du laboratoire venait d'Allemagne; l'une était pure, l'autre ne l'était pas. En publiant ces observations, qui vont à l'encontre des idées le plus généralement admises relativement à l'action mydriatique de la cocaïne, je suis heureux de trouver la confirmation de ce fait, en même temps que son explication, dans une communication de M. Panas à l'Académie de médecine (séance du 28 avril 1885). Après avoir constaté des différences très-sensibles dans l'intensité de l'action mydriatique de divers échantillons de cocaïne, cet auteur ajoute : « Je recherchai, dit-il, la cause d'une pareille différence, et voici ce que j'appris. La cocaïne ayant atteint ces derniers temps un prix très-élevé, les personnes qui préparent cette substance, après avoir épuisé une première fois les feuilles de la coca, les épuisent une seconde fois et obtiennent ainsi un produit dans lequel à la cocaïne se trouve mélangée une autre substance. Cette substance, encore peu connue, a été étudiée par M. Calmels, qui la considère comme un dérivé de l'hygrine, probablement un éther d'hygrine. Il est fort probable que c'est au mélange de cet éther d'hygrine qu'il faut attribuer la dilatation pupillaire si considérable que provoque en ce moment la cocaïne du commerce . . . . . Cet agent

produirait une mydriase en tout semblable à celle qu'on attribuait à la cocaïne et ne serait pas anesthésique. Si l'explication de M. Panas est vraie, les actions contradictoires que j'ai rapportées plus haut sont faciles à expliquer.

La conclusion qui découle de tous ces faits est entièrement confirmative des idées émises plus haut, et que je crois vraies, bien qu'elles courent le risque d'être regardées comme trop absolues. Une seule propriété thérapeutique restait à la cocaïne (en dehors de son action analgésiante), l'action mydriatique, reconnue par la plupart des auteurs; mais les faits que je cite, venant à l'appui de la communication de M. Panas, mettent fortement en doute la réalité de cette action.

Cette action analgésiante est donc la seule utilisable en chirurgie oculaire; elle est passagère, dure 10 minutes environ et est facilement produite par des instillations de quelques gouttes d'une solution à 2 p. 100. Il resterait maintenant à parcourir les divers cas dans lesquels cette action a été utilisée; mais ce serait là un travail beaucoup trop long et qui ressemblerait à la reproduction de la table des matières des traités des maladies des yeux. Je me bornerai, en terminant ce paragraphe, à résumer quelques opinions émises sur l'emploi simultané de la cocaïne et du chloroforme. La cocaïne, ne pouvant servir qu'à des opérations superficielles et de courte durée, ne saurait remplacer le chloroforme dans tous les cas. M. Dubois (*Gaz. hebd. de méd. et de chirurgie*, n° 1, 1885), ayant administré simultanément de la cocaïne et des inhalations de chloroforme, l'anesthésie, loin de se produire plus complète, fut au contraire moindre. L'auteur en conclut que la cocaïne atténue les effets du chloroforme. Je citerai encore, comme parallèle entre le chloroforme et la cocaïne, le travail de MM. Schweiger et Heymann (*loc. cit.*). Ces auteurs ont remarqué que la cocaïne n'a aucune influence sur la pression oculaire, alors que le chloroforme abaisse notablement cette pression, en produisant le relâchement complet des muscles de l'œil : d'où des indications différentes, suivant qu'on doit opérer un œil à pression intra-oculaire exagérée ou normale. Enfin, à la Société de chirurgie (séance du 11 mars 1885),

M. Terrier lit une communication de M. Dransart, dans laquelle ce dernier propose d'associer la cocaïne au chloroforme, et rapporte plusieurs observations à l'appui. Je cite ces faits sans y insister, n'ayant pu recueillir d'observations analogues.

Il est, enfin, un dernier point que je tiens à signaler. Plusieurs auteurs, parmi lesquels Galezowski (Congrès de chirurgie, séance du 7 avril 1885), ont prétendu que la cocaïne avait une action fâcheuse sur les suites de l'opération de cataracte. Les uns ont pensé que cet agent avait une propriété septique particulière, qui serait une cause directe de suppuration. Je crois avoir suffisamment démontré l'absence de cette action septique; aussi je n'y reviendrai pas. D'autres, et entre autres M. Ball, de New-York, se demandent si cette suppuration ne serait pas due à l'ischémie produite par la cocaïne. Il y a encore dans cette interprétation des faits une exagération évidente. La cocaïne produit bien en effet de l'ischémie, mais cette action est passagère, et ce n'est pas en 20 minutes que pourra se déclarer une gangrène des lambeaux. Enfin M. Galezowski aurait constaté la persistance de l'analgésie pendant cinq ou six jours, et il admet que cette insensibilité, favorisant la nécrose partielle du tissu cornéen, apporte une entrave à la cicatrisation et empêche la réunion primitive de la plaie cornéenne. Dans la même séance, M. Panas s'est élevé très-vivement contre cette théorie de Galezowski, et je crois qu'il a eu raison. Personne, en effet, n'a constaté cette persistance de l'analgésie, et, à moins de circonstances toutes particulières, il est très-étonnant qu'un pareil fait ait pu se produire, étant donnée la fugacité des actions de la cocaïne.

Au demeurant, toutes ces discussions sont un peu oiseuses, et elles ne sauraient avoir de raison d'être que si l'on démontrait d'abord que, depuis l'emploi de la cocaïne, les cas de suppuration des yeux opérés ont augmenté dans des proportions notables. Cette démonstration n'est pas encore faite, que je sache, et, si j'en juge par les faits que j'ai eus sous les yeux, il est douteux qu'on la fasse jamais. Ce qu'il faut surtout proscrire des salles d'ophthalmologie, ce n'est pas la cocaïne,

mais bien ces mille objets imprégnés d'agents septiques, et qui, appliqués sur les yeux sous forme de compresses ou de bandeaux, déterminent presque fatalement ces phlegmons de l'œil qu'on n'observe que trop souvent dans nos hôpitaux.

CHAPITRE II

Action sur la muqueuse uréthrale

L'analgésie de l'œil par la cocaïne étant un fait démontré, on n'a pas tardé à rechercher cette même action sur les différentes muqueuses, et en particulier sur la muqueuse uréthrale. Je dois à la bienveillance de M. le professeur Dubrueil d'avoir pu recueillir dans son service quelques observations à ce sujet. Les faits de ce genre étant relativement peu nombreux, je rapporterai exactement toutes les observations que j'ai pu réunir à l'hôpital Saint-Éloi.

Obs. X. Spasme uréthral, miction volontaire impossible ; instillations de cocaïne. Guérison. — Émilie F....., vingt et un ans, née de parents jouissant d'une bonne santé, a des frères et des sœurs également bien portants. Interrogée sur ses antécédents morbides, elle dit avoir toujours joui d'une bonne santé. Toutefois certains détails donnés par la malade démontrent l'existence d'un tempérament lymphatique reposant sur un terrain scrofuleux. Elle est très-impressionnable. Il y a dix-huit mois environ, Émilie F.... s'effraye à la vue d'une lampe qui s'enflamme dans ses mains, et à dater de ce moment la miction volontaire devient impossible. La malade ne peut indiquer le traitement qu'elle a suivi alors ; elle dit avoir fait beaucoup de remèdes, et toujours sans résultat. Elle est obligée de se faire sonder chaque fois qu'elle veut uriner. Cet état dure quatre mois, puis disparaît brusquement.

Elle était revenue à son état normal, lorsqu'il y a quelque temps, après une nouvelle frayeur, les mêmes accidents reparaissent; c'est alors qu'elle se décide à entrer à l'hôpital, le 27 février 1885. L'état général est assez bon ; mais, la malade paraissant débilitée, on prescrit des toniques et de la pepsine. La miction

volontaire est absolument impossible, et le cathétérisme est nécessaire chaque fois que la malade veut uriner.

Le 6 mars, M. le professeur Dubrueil fit faire dans l'urèthre une instillation de dix gouttes de chlorhydrate de cocaïne à 2 p. 100. L'injection fut faite à 4 h. du soir. Quelques instants après, la malade, à son grand étonnement, urina volontairement avec facilité.

Les 7, 8, 9 mars, une instillation par jour semblable à la première. La malade est tout à fait bien; elle sort de l'hôpital très-étonnée, dit-elle, d'être guérie si vite.

Obs. XI.— Cystite du col; instil. de cocaïne. Guérison.— L.... vingt-quatre ans, soldat au 2me génie, entré le 28 février 1885. L. a ses parents qui jouissent actuellement d'une bonne santé. Jusqu'à l'âge de quinze ans, le malade dit avoir eu des mictions involontaires pendant la nuit. En 1880, blennorrhagie qui a disparu assez rapidement, et depuis cette époque il n'y a pas eu d'autres accidents du côté des voies urinaires. Il y a cinq à six mois, L... s'aperçut qu'il urinait plus souvent et quelquefois involontairement; il n'y prit pas garde et continua son service. Mais, le mal augmentant, il s'est décidé à entrer à l'hopital.

Au moment de son entrée dans le service de M. le professeur Dubrueil, le malade urine à tout instant, plus de 50 fois par jour, dit-il; le besoin est impérieux, si bien qu'il lui arrive fréquemment de souiller ses pantalons ou ses draps.

Le 1er mars, on fait une tentative de cathétérisme qui ne peut aboutir, le malade étant pris d'un violent spasme de l'urèthre. Ce spasme siége plus particulièrement sur le col de la vessie.

Le 2 mars, nouvelle tentative de cathétérisme aussi infructueuse que la veille; le malade pousse des cris. A 9 h., instillation avec la sonde à olive et la seringue de Guyon de X gouttes de cocaïne à 2 p. 100. 13 minutes après, le cathétérisme est encore essayé sans résultats; on prescrit un suppositoire avec 0,03 d'extrait de belladone. Le soir à 4 h., instill. de X gouttes de la solution de cocaïne.

3 mars. — Le malade dit n'avoir plus éprouvé de douleurs en urinant, après l'instillation faite à 4 heures. A dater de ce moment, il n'a plus uriné involontairement; le matin, le lit n'est pas mouillé. On renouvelle matin et soir l'injection de X gouttes de cocaïne.

4 mars. — Le malade se trouve beaucoup mieux; plus de mictions involontaires; il n'a uriné que 3 à 4 fois dans toute la journée. Inject. matin et soir, id.

5 et 6 mars. — Le mieux persiste. On continue les instillations.

7. — Le malade ne perd plus ses urines. Le cathétérisme, autrefois impossible, est pratiqué très-facilement, sans amener aucune douleur. On supprime la cocaïne.

Le malade reste ainsi dans un état très-satisfaisant jusqu'au 21. Ce jour-là,

le malade ayant uriné un peu plus souvent, on reprend les instillations de cocaïne pendant deux jours.

Après cela, L... reste encore dans les salles jusqu'au 7 avril ; sa guérison ne s'est pas démentie un seul instant.

Obs. XII.— Cystite blennorrhagique. Amélioration.— R..., vingt-huit ans, entre à l'hôpital le 8 avril. Il y a un an, a eu une blennorrhagie avec orchite. Depuis, a commis des excès vénériens. Au moment de son entrée à l'hôpital, le malade a de la pollakiurie ; les mictions sont très-douloureuses, surtout à la fin.

9 avril. — On essaye de faire une instillation de cocaïne ; mais le malade, effrayé à l'aspect de la sonde, s'agite et rend toute intervention impossible.

10.— Le malade, plus raisonnable, reste tranquille, et on injecte 10 à 12 gouttes de la sol. à 2 p. 100, au niveau de la région prostatique.

11. — Le malade est enchanté : il a passé une bonne journée, a uriné beaucoup moins souvent et sans douleur.

On fait encore quelques injections, et, le 21 avril, le malade sort de l'hôpital, malgré les avis du chef de service. Il n'est pas guéri, mais il y a une amélioration sensible.

Obs. XIII. — Cystite blennorrhagique, tuberculeuse (?). *Amélioration.* — D..., trente-neuf ans, entre à l'hôpital le 24 mars. Ses parents, dit-il, sont bien portants. Lui-même est pâle, amaigri.

Antécédents personnels : rhumatisme, syphilis, blennorrhagies.

Il y a six mois, a eu un rétrécissement qui a disparu après plusieurs jours de cathétérisme. Actuellement, D... urine très-souvent, surtout pendant la nuit ; il souffre beaucoup à la fin de la miction. La marche augmente la pollakiurie et la douleur. Pas de mictions involontaires.

25 mars. — Instill. de XVI gouttes de la sol. à 2 p. 100 de cocaïne.

26.— Le malade déclare avoir passé la veille une bonne journée ; il a uriné moins souvent et la douleur est moins forte. Nouvelle instill.

27. — N'a uriné que deux fois dans la journée. Instill. id.

28.— A uriné huit fois dans les 24 heures. Le malade se trouve beaucoup mieux ; il ne souffre plus et insiste pour qu'on continue la cocaïne.

Le 30. — Le mieux persistant, on suspend les instillations de cocaïne.

Le 10 avril, le malade sort de l'hôpital considérablement amélioré.

Obs. XIV.— Tumeur vésicale (?) *Spasme de l'urèthre. Amélioration.*— Antoine G..., vingt ans, entre à l'hôpital le 28 mars. Antécédents scrofuleux. Il est malade depuis cinquante jours.

Un jour, il s'est aperçu qu'il urinait du sang ; mais il n'éprouva alors ni dou-

leur, ni fatigue. Il y a douze jours environ que les douleurs ont commencé ; les mictions sont devenues plus fréquentes, les urines renferment une notable quantité de sang. Il n'y a pas eu de blennorrhagie, pas de refroidissement.

A son arrivée à l'hôpital, le malade souffre beaucoup en urinant et rend du sang presque pur. Les mictions sont très-fréquentes.

31.— Le cathétérisme est assez facile ; mais, à dater de ce moment, la pollakiurie augmente.

4 avril. — Nouveau cathétérisme ; mais cette fois un spasme uréthral très-violent empêche la sonde de pénétrer dans la vessie. On fait alors une instillation de XX gouttes de la solution ordinaire de cocaïne ; 15 minutes après, le cathétérisme s'effectue très-facilement, sans aucune douleur.

5.— La journée d'hier a été bonne ; le malade n'a pas souffert après le cathétérisme. Le malade demande avec instances une nouvelle instillation, qui, dit-il, lui adoucit le canal.

6. — La pollakiurie a beaucoup diminué, le malade ne souffre plus. L'hématurie est abondante. M. le professeur Dubrueil pense qu'on pourrait avoir affaire à une tumeur vésicale. Les instillations sont continuées jusqu'au 12.

Le malade va bien ; les mictions sont régulières, se font sans douleur, mais l'hématurie persiste.

Cette amélioration des symptômes dure quinze jours environ, sans nouvelle injection de cocaïne, et le malade, se croyant guéri, sort de l'hôpital.

Obs. XV. — Cystite. Cathétérisme très-douloureux. Amélioration. — Jean D..., trente-deux ans, est atteint depuis cinq ans d'une cystite qui le fait beaucoup souffrir ; les urines sont purulentes. D..., qui était infirmier à l'hôpital de Toulouse, a été traité par les instillations de nitrate d'argent, qui n'ont pas donné de résultat. A son entrée à l'hôpital, le malade urine au moins trente fois par jour, dit-il, et chaque fois les douleurs sont très-grandes.

Le 11 mars, on pratique le cathétérisme. La sonde pénètre assez facilement, mais le malade souffre beaucoup. En explorant la vessie, on trouve un calcul.

Le lendemain, après chloroformisation, un lithotriteur est introduit, mais on ne retrouve plus la pierre.

Pendant six jours, le malade est laissé au repos ; son état est toujours le même. Le cathétérisme, pratiqué le 18, provoque des douleurs très-grandes.

19 mars.— Injection dans l'urèthre de XX gouttes d'une solution de cocaïne 2 p. 100.

20. — Le malade est content ; la journée d'hier a été très-bonne, il n'a uriné que sept fois au lieu de vingt-quatre, chiffre ordinaire de ses mictions pendant la journée.

On pratique le cathétérisme, et cette fois le malade ne souffre pas. Jusqu'au

23, on continue les instillations et l'amélioration persiste. Le malade dit qu'il est guéri.

24. — Pas de cocaïne. Le malade urine vingt-sept fois dans la journée ; les douleurs reparaissent.

25. — On reprend les instillations ; le malade n'urine plus que huit fois, et sans douleur.

27, 28, 29. — Les instillations sont continuées, mais le malade éprouve au fond du canal une douleur lancinante ; il y a de l'hématurie, tous les accidents primitifs reparaissent aussi intenses. On reprend la cocaïne.

30, 31. — La pollakiurie disparaît, mais les mictions sont douloureuses, les urines contiennent du pus.

Le 2 avril. — Les urines sont redevenues claires ; le malade se trouve mieux. Le mieux persistant, le malade quitte la salle et travaille dans l'intérieur de l'hôpital.

Obs. XVI. — Je citerai enfin, sans la rapporter tout au long, l'observation d'un militaire porteur d'un retrécissement et d'un spasme de l'urèthre rendant le cathétérisme impossible.

La cocaïne, instillée tous les matins dans le canal, a permis de passer avec facilité des sondes jusqu'au n° 16 ; mais ces instillations n'ont pas empêché l'apparition d'une fièvre très-intense, qui a duré plusieurs jours. Le malade, à peine rétabli, est parti en convalescence.

La première observation est un exemple frappant de ces spasmes survenant brusquement après une violente émotion. M. le docteur Guibal, dans son intéressant travail sur le spasme uréthral (Paris, Baillière, 1880), rapporte plusieurs faits de ce genre, et en particulier celui de Sebeaux, que je rapprocherai de la première observation. Il s'agit dans ce cas d'un homme de vingt-huit ans qui, à la suite d'une violente colère, se trouve tout à coup dans l'impossibilité d'uriner; il souffre beaucoup. On le sonde , et tous les phénomènes morbides disparaissent aussitôt. Ces mêmes accidents se produisent plusieurs fois, et toujours le cathétérisme a le même succès.

Dans mon observation, c'est aussi après une grande émotion, la frayeur, que les troubles de la miction apparaissent; mais, à l'encontre du cas de Sebeaux, la malade ne souffre pas, et le cathétérisme, absolument indolore, n'amène aucune amélioration. Une première fois cet

état dure quatre mois sans que rien puisse l'améliorer, puis il disparaît brusquement.

Quelque temps après, nouvelle frayeur et nouveaux accidents semblables aux premiers. Pendant huit jours, le cathétérisme, nécessaire pour évacuer l'urine, n'amène aucune amélioration ; puis, sous l'influence d'une instillation de X gouttes de solution de cocaïne à 2 p. 100, la miction redevient possible, et, après trois jours de ce même traitement, la malade urine normalement et sort de l'hôpital étonnée d'être guérie si vite.

Comment expliquer, dans ce cas, l'action de la cocaïne? Dans cette observation, comme dans toutes celles qui suivent, je crois que la cocaïne n'a eu qu'une action purement locale ; elle a agi sur les terminaisons nerveuses du sphincter vésical contracturé, et ce muscle, soustrait à l'impression des irritations extérieures qui le maintenaient en contracture, est revenu à son état normal. Cette explication n'est peut-être pas parfaite : mais il faudrait, pour la rendre telle, connaître la nature même de cette irritation et son rôle dans le maintien en contracture du sphincter vésical. Je crois que le départ entre l'importance des causes centrales et des causes externes, dans la formation des spasmes et contractures en général, n'est pas encore très-bien établi. Ou plutôt le spasme, la contracture, une fois produits, qu'est-ce qui maintient leur permanence? Là est le point le plus obscur, et peut-être l'action analgésique purement locale de la cocaïne servira-t-elle à résoudre ce problème.

Quoi qu'il en soit de ces interprétations, les expériences précédentes démontrent que la cocaïne a une action analgésique certaine sur la muqueuse uréthrale. Cette action peut même amener la guérison dans certains cas déterminés ; de telle sorte qu'on peut émettre la proposition générale suivante sous forme de conclusion : la cocaïne efface, pour un temps variable mais toujours assez court, l'hyperesthésie dont la muqueuse uréthrale est le siége, et, sous cette influence analgésiante, les spasmes ou contractures disparaissent. Si cette hyperesthésie n'est liée à aucune lésion, si elle est uniquement sous la dépen-

dance d'un état général plus ou moins névrosique, la cocaïne pourra à elle seule amener la guérison. Au contraire, si cette irritabilité exagérée est subordonnée à une lésion (tumeur vésicale, calcul....), la cocaïne agira encore pendant un certain temps : elle facilitera le cathétérisme, régularisera les mictions, supprimera la douleur ; mais ses succès seront transitoires, et, la cause morbide persistant, les effets continueront à se manifester. Dans tous ces cas, et quel que soit le pronostic basé sur la lésion elle-même, la cocaïne aura une utilité évidente.

Si les effets de la cocaïne sur la muqueuse uréthrale sont connus depuis assez longtemps, en ce qui concerne le cathétérisme rendu plus facile, je crois que les observations de guérison sont, par contre, assez rares. C'est pourquoi j'ai particulièrement insisté là-dessus. Je ne reviendrai pas sur les faits relatifs au cathétérisme et qui sont aujourd'hui classiques ; je constaterai seulement que la première observation de ce genre a été publiée en France par M. le professeur Dubrueil (traduction d'une observation du Dr Fessenden N. Otis). Puis M. le professeur agrégé Grynfeltt, dans la *Gazette des sciences médicales* de Montpellier, a rapporté un cas analogue tiré de sa clientèle. Je bornerai là les citations bibliographiques, pour m'occuper du manuel opératoire suivi par ces auteurs.

Dans tous les cas, c'est avec une seringue uréthrale ordinaire que les injections ont été faites, et la quantité de liquide employée a été assez considérable. Je crois qu'il est préférable de se servir de la seringue de Guyon avec la sonde à olive ; on arrive ainsi très-facilement sur le point malade, et XV à XX gouttes d'une solution à 2 p. 100 suffisent le plus généralement pour produire l'analgésie.

Par ce moyen, on n'emploie que la quantité rigoureusement nécessaire de cocaïne, et c'est là une économie qui n'est pas à dédaigner, vu le prix de cet alcaloïde ; de plus, on agit avec certitude sur le point même que l'on veut modifier. C'est là le procédé opératoire que j'ai toujours suivi pour faire les instillations dans les observations précédentes, et toujours la solution employée a été à 2 p. 100. Ce titre

de solution est en effet bien suffisant dans la plupart des cas, quand on veut agir sur la muqueuse uréthrale. Si je passe rapidement sur les observations qui précèdent, c'est que la conclusion qui se dégage de chacune d'elles est assez claire pour qu'il soit inutile d'insister ; il est toutefois un fait sur lequel je dois encore dire quelques mots. M. Grynfeltt, à la fin de son observation, ajoute : « Mieux que par les injections sous-cutanées de morphine ou les lavements laudanisés, recommandés comme prophylactiques de la fièvre uréthrale par quelques chirurgiens, on pourra, à l'avenir, peut-être, par les injections uréthrales de cocaïne, prévenir l'apparition de ces accès fébriles se manifestant par voie réflexe (Dolbeau) . . . . . en l'absence de toute lésion rénale préexistante. »

La dernière observation dont je donne plus haut le résumé ne semble pas devoir légitimer les espérances de M. Grynfeltt. Dans ce cas, en effet, pendant près de 20 jours, le cathétérisme a été pratiqué avec assez de facilité, grâce aux injections quotidiennes de cocaïne ; tout semblait devoir marcher à souhait, et la dilatation du canal s'obtenait peu à peu avec régularité, lorsque tout à coup le malade est pris d'une forte fièvre : la température monte jusqu'à 40°9, et pendant plusieurs jours le pronostic reste assez grave ; puis tout disparaît, et il se forme alors un abcès péri-uréthral qui est guéri par le drainage et le débridement. Un seul fait ne suffit pas pour conclure ; mais il était, je crois, intéressant de faire ressortir ces accidents, que je n'ai vus se reproduire qu'une seule fois chez les malades soumis aux injections uréthrales de cocaïne.

Pour terminer ce chapitre, il serait intéressant de comparer la cocaïne et le nitrate d'argent dans leurs actions sur l'urèthre, mais cela m'éloignerait un peu de mon sujet. Je tiens cependant à déclarer qu'en rapportant les observations ci-dessus, je n'ai pas l'intention de substituer la cocaïne au nitrate d'argent dans toutes les affections de la muqueuse uréthrale. Ces deux agents ont sans doute certaines analogies, mais ils conservent néanmoins une action individuelle qu'on ne saurait substituer au hasard l'une à l'autre. Tous deux agissent locale-

ment sur la muqueuse, mais leur manière d'agir est différente. L'un exerce une influence rapide, passagère; l'autre agit plus profondément et d'une manière plus durable. Ce n'est là qu'une rapide esquisse du parallèle qu'on pourrait faire entre ces deux agents, dissemblables dans leur mode d'action et très-rapprochés dans leurs résultats thérapeutiques.

CHAPITRE III

Action de la cocaïne sur les autres muqueuses de l'économie. Son emploi en injections hypodermiques

Si je réunis en un seul chapitre l'action de la cocaïne sur les muqueuses de l'économie autres que celles déjà étudiées, c'est que je n'ai pu recueillir aucun fait personnel qui pût me permettre de contrôler et au besoin discuter cette action. Les faits contenus dans la littérature médicale relativement à ces différentes actions sont aujourd'hui connus de tous les médecins, et il n'est pas une seule de ces observations qui n'ait été reproduite déjà plusieurs fois. Aussi, loin d'entrer dans le détail de ces faits, je me bornerai à les analyser rapidement, et je donnerai de chacun d'eux des notions suffisantes pour les applications pratiques, tout en évitant avec le plus grand soin de tomber dans le rôle d'un vulgaire copiste.

Toutes les muqueuses, disais-je avec Heymann en commençant, sont influencées par la cocaïne; la dose seule diffère suivant les organes, pour obtenir le même degré d'analgésie. Cette différence dans les doses est proportionnelle à la constitution plus ou moins délicate de l'épithélium des diverses muqueuses. Plus cet épithélium se rapproche de l'épithélium de l'épiderme, plus les doses de cocaïne devront être fortes. Ce principe une fois bien établi, la posologie est de beaucoup simplifiée.

En suivant la division anatomique que j'ai adoptée, les premiers or-

ganes à revêtement muqueux qui se présentent, en dehors de l'œil, sont le nez, l'oreille.

Je réunis ces deux muqueuses dans une même étude; car, très-rapprochées par leur constitution même, elles le sont aussi par leur manière d'être influencées par la cocaïne. Ici, en effet, pour obtenir l'analgésie, les solutions à 10 et 20 p. 100 sont nécessaires, et c'est ce qui explique, je crois, l'opinion de certains auteurs qui ne reconnaissaient à la cocaïne aucune action sur ces muqueuses. En employant les badigeonnages faits avec ces solutions, l'analgésie se produit très-bien, permettant ainsi certaines opérations très-douloureuses sans cela.

C'est ainsi, par exemple, que Bull, Kirschner, Knapp, se sont servis avec succès de cet alcaloïde pour pratiquer sans douleur la paracentèse de la membrane du tympan ou extirper des polypes de l'oreille. Morell-Mackensie, Heymann, l'ont employée sur la muqueuse nasale, soit pour extirper des polypes, des saillies osseuses; soit pour calmer les douleurs produites par des ulcérations syphilitiques... Chaque fois, l'analgésie produite a permis au malade d'éviter une douleur plus ou moins violente. On a voulu encore attribuer à la cocaïne une action spéciale sur le coryza; je ne sais ce qu'il faut penser de ce fait.

D'après von Anrep, la cocaïne diminuerait la sécrétion, mais resterait sans influence sur la maladie.

M. Constantin Paul aurait constaté les bons effets de cet agent thérapeutique dans des observations analogues.

Les applications sur la muqueuse de la bouche, du larynx, du pharynx, sont aussi très-nombreuses. Les solutions à employer sont un peu variables. Si l'on veut agir sur le palais, il faut des solutions de 10 et 15 p. 100. L'arrière-gorge, le plancher de la bouche, sont plus vite influencés, et une solution à 5 p. 100 suffit; dans la plupart des cas, on pourrait même se servir avec succès de liqueurs moins fortes. Parmi toutes les opérations pratiquées dans ces régions, je citerai un cas d'amygdalotomie rapporté par M. Lermoyez dans le *Bulletin de thérapeutique* du 15 février 1885. Dans cette observation, quatre badigeonnages avec une solution à 1 p. 30 ont permis l'ablation des deux amygdales sans que la malade ressentît aucune douleur.

L'application de la cocaïne dans les cas d'ulcérations pharyngées est aujourd'hui vulgaire, et les résultats obtenus sont assez nombreux pour qu'on puisse recommander cette méthode. Sous l'influence de ce traitement les douleurs se calment, et le malade peut alors déglutir sans douleur et reprendre quelques forces. Les vomissements, souvent liés (chez les phthisiques surtout) à ces ulcérations, disparaissent; l'état général s'améliore quelquefois, et pendant un certain temps le malade paraît renaître à la vie. Dans un cas que j'ai pu observer dans le service de M. le professeur Combal, une malade complétement aphone et la gorge remplie d'ulcérations tuberculeuses dépérissait à vue d'œil. On essaya la cocaïne, et pendant quelques jours on put constater une amélioration très-remarquable. La déglutition se faisant sans douleur, la malade, sous l'influence d'une nourriture plus abondante, reprit des forces, et, chose plus curieuse, après chaque badigeonnage, elle recouvrait la voix pour quelques heures. Cette amélioration dura plusieurs jours; puis les accidents se reproduisirent et la cocaïne n'agit plus. C'est là, en effet, ce qui arrive quelquefois; et, bien que M. Labbée ait émis une opinion contraire, il faut bien avouer que souvent, au bout d'un temps variable, la cocaïne ne produit plus aucun effet. Mais, si l'on suspend pendant quelques jours le traitement, de nouveaux badigeonnages donneront encore de bons résultats. Les moyens d'administration sont variés: les plus ordinaires sont les badigeonnages et les pulvérisations. Ce dernier mode d'emploi répond à une indication plus spéciale, et c'est sur la muqueuse bronchique surtout qu'on veut agir par ce moyen; on a pu ainsi calmer des toux spasmodiques, si pénibles pour les malades; mais les essais dans la coqueluche ne paraissent pas avoir été très-heureux, et même on aurait constaté, à la suite de ces pulvérisations, des accès assez violents de suffocation. Ces faits sont peu nombreux, et on ne saurait établir encore des règles pratiques à cet égard.

Je n'ai pas encore parlé des bénéfices que la laryngoscopie a retirés de la cocaïne. Après plusieurs badigeonnages de l'arrière-gorge, la muqueuse est assez analgésiée pour que le miroir du laryngoscope passe

complétement inaperçu. C'est là un résultat important à signaler, car, malgré les moyens employés, l'examen au laryngoscope est toujours demeuré assez pénible pour les malades.

Je passe tout de suite aux applications de la cocaïne à l'anus, laissant pour la fin ce qui concerne les organes génitaux. Dans le *Bulletin de thérapeutique* du 15 janvier 1885, M. Obissier rapporte une observation de fissure à l'anus guérie radicalement par la cocaïne, après une semaine de badigeonnages faits *loco dolenti* avec une solution à 2 p. 100. Un mois plus tard, M. Dujardin-Beaumetz a rapporté une observation à peu près analogue.

Je n'ai vu pour ma part que deux cas de fissure à l'anus traités par la cocaïne, et je dois avouer que ce traitement a toujours échoué. Quelque soin que j'aie pris à faire les badigeonnages, je n'ai jamais pu obtenir d'amélioration.

Est-ce à dire que la cocaïne n'agit pas sur l'anus ? Non; je crois que la solution que j'employais était seulement trop faible (2 p. 100), et, n'ayant pas eu d'autre malade à ma disposition, je n'ai pu confirmer ce fait par de nouvelles expériences.

J'arrive enfin à une application de la cocaïne aussi classique aujourd'hui que son emploi sur l'œil : je veux parler de l'analgésie produite par cette substance sur la muqueuse vulvo-vaginale. Les observations de Cazin, Dujardin-Beaumetz, de Ranse, ont été reproduites dans tous les articles sur la cocaïne; mais l'utilité de cet agent dans tous ces cas est assez importante pour que je résume brièvement une de ces observations. Je choisis le fait cité par Dujardin-Beaumetz. Il s'agit d'une jeune femme de vingt-cinq ans qui, après un accouchement laborieux, est atteinte d'un vaginisme très-rebelle, rendant tout rapport sexuel absolument impossible. Cet état durait depuis deux ans, lorsqu'elle se décide à entrer à l'hôpital Cochin. A l'examen, le toucher très-pénible fait percevoir, en arrière de l'orifice, une bride contractile tendue fortement et résistant à l'introduction du doigt. Après chloroformisation, on pratiqua la dilatation ; mais les résultats de cette opération furent nuls. Enfin, le 3 décembre, on badigeonne à deux

reprises, avec une solution de cocaïne à 2 p. 100, la face interne des petites lèvres et le pourtour de l'orifice vaginal. Au bout d'une minute, la sensibilité a disparu aux points touchés, et le spéculum est introduit presque sans douleur, à la stupéfaction de la malade elle-même, qui, la veille, poussait des cris.

Après quatre badigeonnages, le vaginisme disparut complétement.

Les essais avec la cocaïne sur l'utérus lui-même ont été tentés bientôt après la constatation des faits ci-dessus.

M. Doléris a badigeonné le col de neuf femmes en travail au moment où la dilatation atteignait environ les dimensions d'une pièce de 2 fr. La solution était de 4 p. 100. Dix fois il a obtenu un succès complet, c'est-à-dire un soulagement considérable, et cela au bout de quelques minutes. Les trois insuccès ont eu lieu chez des femmes qui étaient à la clinique depuis quelque temps, et dont on lavait plusieurs fois par jour le vagin au sublimé. Le séjour inévitable d'une petite quantité de sublimé dans les culs-de-sac du vagin a pu empêcher l'action de la cocaïne. A la dernière période de l'accouchement, des badigeonnages de la même solution sur la région vulvaire ont diminué notablement les douleurs périnéales, sans que l'issue de l'accouchement ait paru être modifié.

Les faits analogues à ceux de M. Doléris sont encore peu nombreux, au moins en France, et, dans tous les cas, on n'a pas encore donné une grande extension aux recherches de ce genre. A l'étranger, au contraire, la cocaïne a été employée sur l'utérus pour faciliter les opérations les plus diverses. M. le docteur Hergott, de la Faculté de médecine de Nancy, a publié, dans les *Annales de gynécologie et d'obstétrique* (février 1885), un très-intéressant travail sur l'*Emploi de la cocaïne en obstétrique*. On trouve résumés dans cette étude une grande partie des faits parus à l'étranger, et parmi lesquels je citerai un cas de suture du col, de ponction profonde du col, etc.; mais l'analgésie complète de cet organe ne paraît devoir être obtenue qu'avec des solutions très-fortes : 20 p. 100.

En étudiant l'action physiologique de la cocaïne appliquée sur la

peau saine, j'ai dû reconnaître que cette action était absolument nulle. Mais il n'en est plus de même si l'on a affaire à une peau éraillée et présentant des solutions de continuité; dans ce dernier cas, en effet, la cocaïne agit comme sur les muqueuses et l'analgésie se produit. C'est là un fait signalé, entre autres par Paul Bert, à la Société de biologie, dans la séance du 17 janvier 1885. Cet auteur, ayant appliqué de la cocaïne sur la peau dénuée de son épiderme par un vésicatoire, observa très-nettement l'analgésie. Dans le travail que je signalais tout à l'heure, M. Hergott a appliqué ces données au traitement des gerçures du sein, et je crois ne pouvoir mieux faire que de reproduire ses conclusions. La solution employée par cet auteur est la solution aqueuse, à 4 p. 100.

Sous l'influence des badigeonnages de cocaïne, dit M. Hergott, la douleur disparaît rapidement; l'état des gerçures est amélioré par la cocaïne, et, quand elles sont peu profondes, leur guérison est très-rapide. La cocaïne doit être employée dès que le mamelon devient sensible; on évite ainsi le mouvement réflexe qui porte la femme à se reculer vivement dès que l'enfant touche le sein, et ce mouvement de recul est très-souvent la cause de la formation des éraillures.

Le manuel opératoire est très-simple : on badigeonne le mamelon avec la solution de cocaïne; au bout de deux ou trois minutes, on essuie avec un linge pour enlever l'excès de liquide, et on met l'enfant au sein. Dans aucun cas, ces badigeonnages préalables n'ont rebuté l'enfant.

Dans le chapitre sur l'action de la cocaïne sur la sensibilité, j'ai parlé assez longuement de l'analgésie produite par les injections hypodermiques; cette propriété a été utilisée pratiquement dans certaines opérations. Dujardin-Beaumetz, dans le cas de fissure à l'anus que je citais tout à l'heure, a pu opérer la dilatation après deux injections latérales de cocaïne, sans que le malade ressentît aucune douleur. Plus récemment, M. le docteur Estorc a publié, dans la *Gazette des sciences médicales de Montpellier*, un cas d'épithélioma de la joue opéré dans ces conditions.

« En somme, dit le docteur Estorc en terminant sa communication,

anesthésie presque absolue de la peau, et, au-dessous, simple diminution de sensibilité, d'autant moins marquée que les tissus étaient plus profondément situés. »

Cette phrase résume bien, à mon avis, l'action de la cocaïne en injections hypodermiques; elle explique pourquoi on ne saurait employer cet alcaloïde avec succès que sur des parties peu considérables, sur des pédicules de tumeur, par exemple. Une des applications les plus nettes de l'emploi de la cocaïne en injections hypodermiques se trouve dans l'opération du phimosis. Le docteur Nègre en cite plusieurs cas dans sa thèse, et, tout dernièrement, mon excellent ami Jeannel, interne des hôpitaux, a bien voulu me communiquer une observation de ce genre prise dans son service. Je ne la cite pas tout au long, parce qu'elle ne renferme rien de particulier; mais elle est une confirmation complète de ce que j'avançais tout à l'heure.

Dans ce cas, la dose injectée a été de 5 centigrammes; l'injection a été faite au point même où devait porter la section : celle-ci a eu lieu sans que le malade ait rien senti du tout, et les suites de l'opération ont été des plus simples.

Je terminerai ce chapitre par une observation qui m'a été gracieusement communiquée par M. Rauzier, interne des hôpitaux. Je cite sans rien changer.

VOMISSEMENTS DE NATURE HYSTÉRIQUE. — AMÉLIORATION

X..., hystérique, est atteinte de vomissements incoercibles.

22 juin. — Injection de 0,01 de cocaïne à 6 h. du soir, au niveau de l'épigastre. 3 minutes après environ, anesthésie de la région voisine de la piqûre, puis successivement des parties plus éloignées; les raies faites avec une épingle sur la peau ne provoquent aucune douleur; la peau est traversée de part en part sans réaction douloureuse.

23. — La sensibilité est revenue l'après-midi; la malade se plaint des égratignures qu'on lui a faites, mais elle n'a pas vomi. Pas de phénomènes physiologiques.

24. — Injection à 7 h. du soir de la même quantité de cocaïne au niveau de

l'ombilic, l'aiguille étant dirigée de droite à gauche. Au bout de 3 minutes, l'anesthésie apparaît et s'étend progressivement ; elle est limitée en bas par la partie moyenne des cuisses. Et, à ce propos, il est bon de remarquer que la malade a subi l'amputation de la jambe gauche au tiers supérieur et se sert d'une béquille ; le moignon est complétement anesthésié. L'anesthésie se limite en haut par les clavicules. Latéralement, elle s'étend vers la partie postérieure et davantage du côté gauche, où elle a atteint presque la colonne vertébrale (on se rappelle que l'injection a été faite de droite à gauche). Les organes génitaux sont aussi anesthésiés, et la malade ne sent pas le passage d'une sonde. Elle ne sent pas non plus la béquille avec laquelle elle a l'habitude de marcher, et dont la pression sous l'aisselle est habituellement douloureuse. Enfin le décubitus latéral gauche prolongé, que la présence du moignon de la cuisse et d'une irritation chronique tenant à la béquille rendaient impossible, est parfaitement supporté. Pas de vomissements. Cette fois l'anesthésie dure vingt heures ; puis la sensibilité revient progressivement, en commençant par les régions les plus éloignées : cuisses, aisselles, etc.

25. — Le lendemain à 4 h., la sensibilité étant complétement revenue, nouvelle injection au même endroit. Mêmes phénomènes. Cette fois l'anesthésie est plus durable, et la sensibilité n'a pas reparu le lendemain, au moment où une nouvelle injection est pratiquée après vingt-quatre heures. Le passage de la sonde n'amène aucune douleur, pas plus que l'écartement préalable des petites lèvres, habituellement pénible pour la malade.

27. — A l'heure de l'injection quotidienne, l'anesthésie persiste complétement. La malade ne sent pas sa béquille ; elle éprouve quelques fourmillements dans les doigts. Pas de vomissements. La malade a mangé sans difficulté une côtelette, ce qui n'était pas arrivé depuis bien longtemps. Elle se plaint seulement d'une constipation, qui dure depuis le début des expériences, et d'une lourdeur d'estomac consécutive à l'ingestion des aliments. L'injection n'est pas pratiquée ce jour-là : huile de ricin pour le lendemain ; potion alcoolisée et laudanisée après chaque repas.

28. — La sensibilité est revenue ce matin, 40 heures environ après l'injection ; la malade n'a pas vomi ; elle sent la sonde et sa béquille. L'injection est encore supprimée aujourd'hui.

29 juin. — Un léger effort de vomissement s'est produit vers midi ; le temps est à l'orage, et la malade très-impressionnée par l'état électrique de l'atmosphère. Injection.

30. — La sensibilité a reparu au bout d'une vingtaine d'heures. Phénomènes habituels. Injection.

1er juillet. — Pas d'injection. La sensibilité ne reparaît pas complétement ; elle est très-amoindrie en particulier aux abords de la piqûre.

Les vomissements reparaissent, et on suspend les injections pendant quelques jours. Puis, devant la persistance des vomissements, on redonne la cocaïne et une amélioration se reproduit. La malade est encore en traitement.

Ce qu'il y a eu de plus remarquable peut-être, c'est l'étendue et la persistance de l'analgésie, qui a été vraiment très-considérable. Mais, il ne faut pas l'oublier, cette malade est une hystérique au premier chef, et, dès lors, cette exagération dans la durée de l'analgésie n'a rien qui puisse étonner.

De plus, cette observation montre encore tout le parti qu'on peut tirer de la cocaïne, dans les cas de vomissements de nature hystérique. Son action est fugace sans doute; mais pourquoi ne pas combiner ce moyen avec les procédés ordinaires?

Pendant quelques jours on donnerait la cocaïne, soit en injection hypodermique, soit par la bouche, en solution; puis on suspendrait ce traitement, et pendant quelques jours on aurait recours aux anti-émétiques usuels, pour revenir ensuite à la cocaïne. Par ce moyen, on pourrait peut-être obtenir quelques bons résultats et même supprimer des accidents très-fatigants pour les malades, et contre lesquels la thérapeutique est trop souvent impuissante. Je tenais à reproduire cette observation, non-seulement à cause de l'action de la cocaïne sur les vomissements de nature hystérique, mais pour montrer une fois de plus que, lorsqu'on expérimente un médicamnent, il faut tenir un grand compte du tempérament du sujet.

APPENDICE

TOXICOLOGIE

Le chlorhydrate de cocaïne est-il un agent toxique ?

Que faut-il penser des accidents survenus après son application ?

Ce sont là des questions importantes, qui méritent d'être examinées avec soin.

Les accidents signalés par les auteurs sont presque tous survenus après des injections hypodermiques de cocaïne ; je vais passer ces faits en revue. Dans la *Gazette médicale de Paris,* n° 4, 1885, est rapporté un cas dû à MM. Hall et Halster. Ces auteurs, ayant fait sur eux des injections sous-cutanées de VI à VIII gouttes d'une solution de cocaïne à 4 p. 100, ont constaté, en même temps que de l'analgésie en aval de la piqûre, des vertiges, des nausées et des vomissements. Le 28 janvier dernier, à la Société de thérapeutique, M. Dujardin-Beaumetz rapportait des accidents analogues. Son préparateur et son chef de laboratoire éprouvèrent tous deux une syncope. Dans un autre cas, le malade ressentit des sensations bizarres, avec excitation cérébrale, idées de grandeur, illusion d'élévation dans les airs. Cet auteur aurait remarqué, en outre, que le degré de concentration de la solution ne semble pas avoir d'influence sur les accidents ; les phénomènes ont été les mêmes avec 2 centig. et 10 centig. ; enfin, les malades couchés au moment de l'injection n'éprouvent rien de semblable.

Quelques jours avant, à la Société de médecine de Paris (24 janvier 1885), M. Thorens signalait des accidents d'intoxication après l'application de cocaïne dans la gorge : faiblesse, abattement. Le Dr Rouquette (d'Olonzac) a signalé un cas absolument semblable.

Dans le *Bulletin de thérapeutique* du 15 février 1885, MM. Meyer et

Bardet relatent une expérience faite sur eux-mêmes. Ces auteurs ont été vivement incommodés par une injection de 0,02 centigr. de chlorhydrate de cocaïne ; l'un d'eux a même éprouvé une syncope et est resté longtemps avec le pouls faible et lent. Le nº du 14 mars 1885 de la *Gazette médicale de Paris* contient un résumé de quelques accidents signalés par le docteur Knapp. Dans un cas, c'est une injection de VI gouttes d'une solution à 4 p. 100 qui est faite dans la cavité orbitaire d'un malade auquel on s'apprête à énucléer l'œil ; pendant l'opération, la figure du patient devient d'une grande pâleur. Dans un autre, V gouttes d'une solution à 3 p. 100 sont injectées sous un kyste dermoïde de la paupière supérieure. L'anesthésie fut complète ; mais, pendant l'opération, le malade devint d'une lividité cadavérique. Toutes ces manifestations se dissipèrent au bout de 15 minutes.

Tels sont les principaux accidents survenus après des injections de cocaïne. Que faut-il en penser ?

Je ferai d'abord une remarque générale : c'est qu'il faut tenir un grand compte de l'état du sujet lui-même. J'ai cité tout à l'heure le cas d'une hystérique presque entièrement anesthésiée par une seule injection de cocaïne, alors que les effets produits par cette même dose sont généralement très-limités. L'observation de M. Dujardin-Beaumetz ne pourrait-elle rentrer dans ce cas, et les idées de grandeur, etc... n'ont-elles pas été éveillées chez un malade plus ou moins névropathe?

La plupart des accidents signalés plus haut peuvent s'expliquer, je crois, par l'existence d'une idiosyncrasie curieuse, difficile à expliquer et réelle cependant, en vertu de laquelle certaines personnes réagissent d'une façon toute spéciale à l'égard de certains médicaments. Les observations du docteur Knapp me paraissent être sans valeur. Comment, en effet, attribuer à VI gouttes de cocaïne la pâleur du visage survenue chez un individu auquel on enlève un œil ? Il est probable que, dans ce cas, VI gouttes d'eau distillée eussent produit le même effet, ou, pour parler plus clairement, la cocaïne n'est pour rien dans cette pâleur.

Tous les faits que je signale, et que j'ai recueillis aussi nombreux

que possible, sont des faits isolés; on les compte aisément, alors que les faits heureux sont au contraire en nombre infini.

Est-ce à dire que la cocaïne n'est pas toxique? Non, c'est une simple question de dose. J'ai dit plus haut que 3 centig. par kil. de poids d'animal étaient nécessaires chez le singe pour produire des phénomènes convulsivants non mortels; si, par analogie, on rapporte ces chiffres à l'homme, on voit qu'il faut environ 2 grammes pour produire ces mêmes effets. Ce sont là des doses énormes, et qui sont bien loin des doses thérapeutiques. Au demeurant, je n'ai pour ma part assisté à aucun accident, même après des injections hypodermiques de 0,05 de cet alcaloïde.

Je citerai pour terminer, et à titre de curiosité, un cas rapporté par von Anrep, dans lequel un pharmacien, voulant se suicider, absorba 20 grammes de cocaïne. Sa tentative ne fut pas heureuse, et le pharmacien, qui avait probablement rêvé une mort peu vulgaire, eut la douleur de voir sa santé plus florissante que jamais.

CONCLUSIONS

Physiologie. — 1° Le chlorhydrate de cocaïne a une action excito-motrice très-remarquable, qu'on peut constater chez tous les animaux, mais qui revêt, selon l'animal soumis à l'expérience, un caractère extérieur tout particulier. De telle sorte qu'on ne peut bien étudier cette action que chez le singe, chez lequel elle produit des convulsions extrêmement violentes. Pour produire ces convulsions, il faut environ 0,03 centigr. de cocaïne par kil. de poids d'animal.

2° Certains agents thérapeutiques ont une influence marquée sur ces convulsions. C'est ainsi que le *chloral* empêche ces convulsions ; le *bromure de potassium* n'a aucune action sur elles; l'*éther* les retarde sans les empêcher de se produire ; toutefois, si on maintient l'animal sous l'influence de l'éther pendant un temps égal à la phase d'action de la cocaïne, ces phénomènes d'excitation ne se produisent pas.

La *morphine* est un synergique convulsivant de la cocaïne.

L'association de ces deux agents, à doses respectivement non toxiques, sur un même animal, produit très-rapidement la mort de ce même animal.

3° La cocaïne est un hyperthermique, et l'élévation de la température est proportionnelle à la dose employée.

Cette hyperthermie se produit en dehors de toute convulsion.

Le chien est, de tous les animaux ordinairement employés dans les laboratoires, le plus précieux pour ce genre de recherches.

4° Le *chloral* empêche cette élévation de la température. Le *bromure de potassium*, pris à part, produit de l'hyperthermie chez le chien, mais ses effets ne s'ajoutent pas à ceux de la cocaïne. La *morphine*, administrée simultanément avec la cocaïne, abaisse la température dans

des proportions très-considérables. L'*antipyrine* n'a aucune action sur l'hyperthermie produite par la cocaïne.

5° La cocaïne analgésie localement les muqueuses ; elle n'a aucune action sur la peau saine et sans éraillures. La cocaïne rentre dans la catégorie des anesthésiques dépresseurs de la sensibilité et excitateurs de la motilité. Elle paraît se rapprocher beaucoup de la strychnine.

En injections hypodermiques, la cocaïne, à la dose de 0,01 cent., produit une analgésie très-manifeste, variable suivant les sujets.

6° La cocaïne a une action réelle sur les fermentations, qu'elle retarde. Son action antizymasique est dix fois moindre que celle de la créosote et de l'acide phénique, toutes choses égales d'ailleurs.

THÉRAPEUTIQUE. — 1° L'action analgésiante de la cocaïne est la seule utilisée en thérapeutique.

2° Toutes les muqueuses sont analgésiées ; la dose seule varie, avec les organes, pour obtenir un même degré d'analgésie.

3° Quelques gouttes d'une solution à 2 p. 100 suffisent pour analgésier la partie superficielle de l'œil.

4° Pour obtenir le même résultat sur l'iris, il faut faire des instillations successives toutes les 5 minutes, pendant les 20 minutes qui précèdent l'opération.

5° L'action analgésiante de la cocaïne sur l'œil enflammé est discutable.

6° L'action mydriatique de la cocaïne n'existe probablement pas, et, quand elle se produit, c'est que la cocaïne employée n'est pas pure.

7° La cocaïne n'a aucune action fâcheuse sur les suites des opérations pratiquées sur les yeux.

8° La muqueuse uréthrale est analgésiée par la cocaïne : des solutions à 2 p. 100 sont ordinairement suffisantes pour cela.

9° Sous l'influence de cette analgésie, les spasmes et contractures disparaissent, et le cathétérisme est rendu beaucoup plus facile.

10° La cocaïne ne paraît pas devoir empêcher les accès de fièvre survenant quelquefois après le cathétérisme.

11° Pour obtenir l'analgésie des muqueuses de l'oreille et du nez, il faut employer des solutions à 15 et 20 p. 100.

12° Pour la bouche, les solutions peuvent varier : 10 à 15 p. 100 pour le palais, 5 et 10 p. 100 pour l'arrière-bouche, 2 et 3 p. 100 pour le plancher de la bouche.

13° Les pulvérisations de cocaïne ont produit quelques effets de suffocation.

14° Les badigeonnages de cocaïne sont très-utiles dans les dysphagies ayant pour cause des ulcérations du pharynx. Mais il faut surveiller leur emploi.

15° Pour l'anus, il faut des solutions assez fortes : 5 et 10 p. 100.

16° Des solutions à 2 p. 100 sont suffisantes pour la muqueuse vulvo-vaginale, dans les cas de vaginisme.

17° Le col de l'utérus est analgésié par des solutions très-fortes : 20 p. 100.

18° Avec des solutions à 4 p. 100, on obtient une analgésie moins forte, mais qu'on pourrait utiliser pour diminuer les douleurs de l'accouchement.

19° La cocaïne agit sur la peau dénuée d'épiderme comme sur les muqueuses. Cette action a été utilisée avec succès dans les gerçures du sein.

20° L'analgésie produite par des injections sous-cutanées de cocaïne peut être très-utile pour certaines opérations peu étendues et portant sur des organes limités : opération du phimosis, par exemple.

21° La cocaïne calme pour un certain temps les vomissements de nature hystérique. L'emploi de la cocaïne doit être surveillé de près chez les névropathes.

22° A doses thérapeutiques, la cocaïne n'a aucun effet nuisible.

23° Quand on l'administre par la voie hypodermique, il faut tenir grand compte de la susceptibilité particulière du malade vis-à-vis de cet alcaloïde, et commencer par tâter le terrain.

Vu :
Le Président censeur,
GRASSET.

Vu et bon à imprimer :
Le Doyen,
A. CASTAN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pâs ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque !